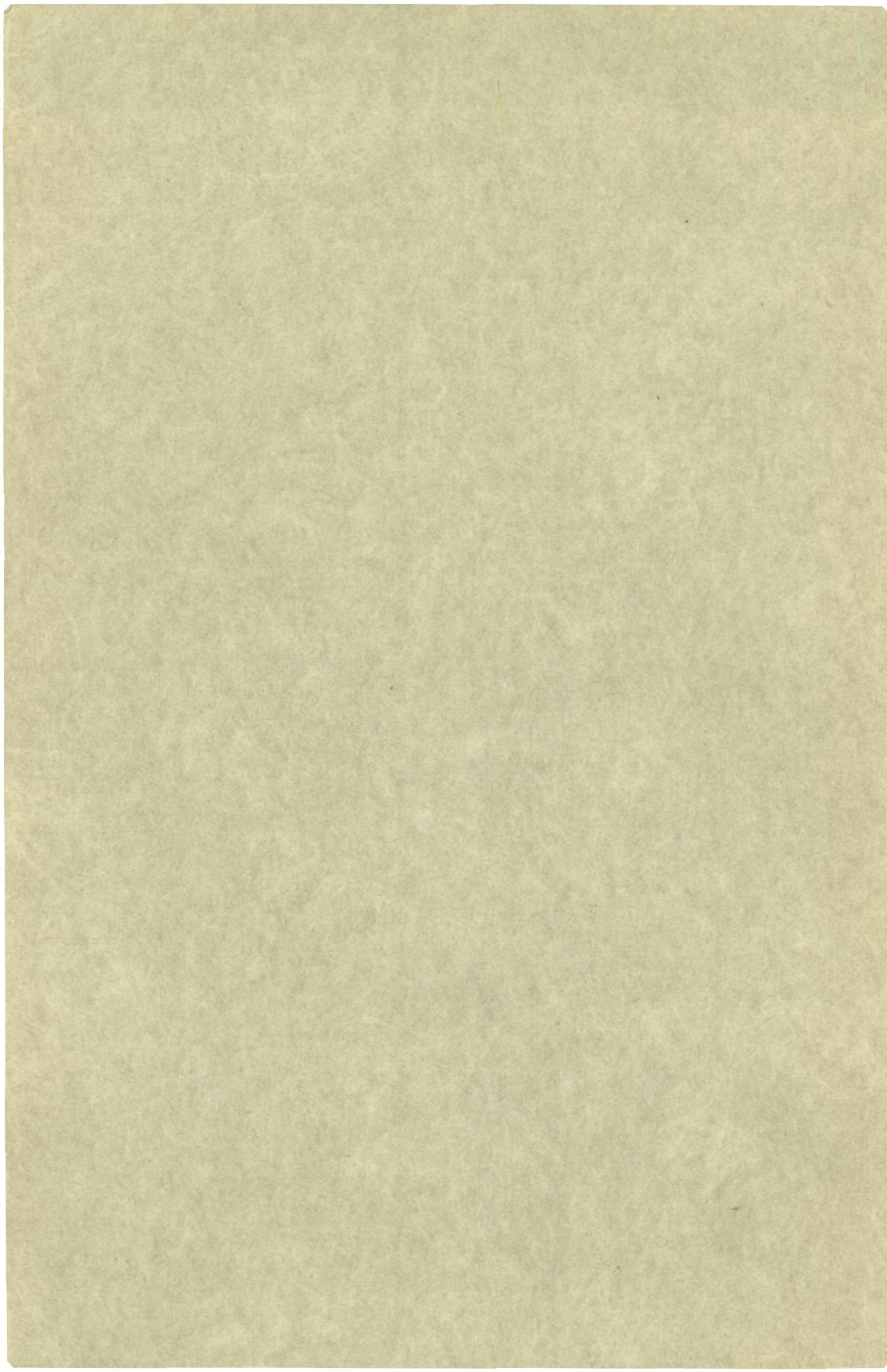


OVER DE
CYTOLOGISCHE HERKENNING
VAN HET COLONCARCINOOM

J. G. M. VAN ESSER



OVER DE CYTOLOGISCHE HERKENNING
VAN HET COLONCARCINOOM

OVER DE CYTOLOGISCHE HERKENNING VAN HET COLONCARCINOOM

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE R.K. UNIVERSITEIT
TE NIJMEGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAG-
NIFICUS Dr. G. W. GROENEVELD, HOOGLERAAR
IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT IN HET OPEN-
BAAR TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 20 FEBRUARI
1959 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOSEPH GERARD MARIE VAN ESSER

GEBOREN TE NEER.

DRUKKERIJ H. J. KOERSEN EN ZN
AMSTERDAM

PROMOTOR

PROF. Dr. H. J. G. WYERS

Dit proefschrift werd bewerkt in de interne afdeling (hoofden: Dr. A. W. M. Pompen en L. Th. Jansen), in de chirurgische afdeling (hoofd Dr. P. R. J. Pinxter) en in de afdeling pathologische anatomie (hoofd Dr. H. M. van der Linde) van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam.

Medewerking werd verleend door R. H. H. Janssen, internist, en W. J. Landman, chirurg, aan het Sint Laurentius Ziekenhuis te Roermond.

Aan mijn moeder

Aan mijn vrouw

The examination of smears for the diagnosis of the possible presence of a malignant tumor is only a possible adjunct, and it must be realised that other diagnostic procedures are needed. The method may become established as a valuable adjunct in some fields of cancer diagnosis, but only if those employing it realize its definite limitations.

J. Howard Ferguson

INHOUD

INLEIDING	11
HOOFDSTUK I Literatuuroverzicht.	
A. Over de cytologie in het algemeen .	13
B. Over de cytologie van het colon .	16
C. Toelichting en conclusies	23
HOOFDSTUK II De uitvoering van het eigen onderzoek.	
A. De patiënten . . .	26
B. De voorbereiding van de patiënt .	26
C. De keuze van de spoelvroestof	29
D. De eigenschappen van de papaine-spoelvroestof .	31
E. De bereiding van de spoelvroestof	34
F. De uitvoering van de colonspoeling	34
G. De behandeling van de teruggevelde spoelvroestof	35
H. Het maken van de preparaten	38
I. Het beoordelen van de preparaten . . .	38
I. de cytologie bij het gezonde colon . .	39
II. de cytologie bij coloncarcinomen .	40
III. de cytologie bij colonpoliepen	43
IV. de cytologie bij colonontstekingen .	48

HOOFDSTUK III	De resultaten van het eigen onderzoek.	
A.	De pathologisch-anatomisch vastgestelde coloncarcinomen	51
B.	Patiënten, bij wie de klinische diagnose: coloncarcinoom, niet pathologisch-anatomisch bevestigd kon worden (3 patiënten)	66
C.	Patiënten, bij wie op uitsluitend cytologische overwegingen een coloncarcinoom werd vermoed; geruime tijd later bleek dit carcinoom aanwezig te zijn (2 patiënten)	66
D.	Patiënten, bij wie op klinische gronden een coloncarcinoom vermoed werd, dat echter niet aanwezig bleek te zijn (31 + 2 patiënten)	68
E.	Varia-groep	75

HOOFDSTUK IV	Beschouwingen over de resultaten van het cytologisch onderzoek.	
A.	Verantwoording van het aantal onderzochte patiënten .	80
B.	Bespreking van de resultaten en conclusies .	83

AANHANGSEL:	Ziektegeschiedenissen van de in hoofdstuk III onder A vermelde patiënten .	96
-------------	--	----

SAMENVATTING	117
--------------	-----

SUMMARY .	127
-----------	-----

LITERATUUR	136
------------	-----

FOTOMATERIAAL	
---------------	--

1

1

INLEIDING

Voor het diagnostiseren van kwaadaardige gezwellen, die in de dikke darm zijn gelocaliseerd, kan men behalve van de gewone bronnen van inlichting de anamnese en een algemeen onderzoek — waartoe ook een rectaal toucher behoort — nog gebruik maken van de volgende hulpmiddelen: bepaling van het haemoglobinegehalte, eventueel van het serum ijzergehalte en het latente ijzerbindend vermogen in het bloed, onderzoek van faeces op het aanwezig zijn van bloed, rectoscopie, zo mogelijk met proefexcisie voor pathologisch-anatomisch onderzoek, een rontgencontrastfoto van de dikke darm en tenslotte van een proeflaparotomie.

In het algemeen zal men in staat zijn met behulp van het bovenstaande schema tot een juiste diagnose te komen; deze onderzoeksmethoden kunnen echter te kort schieten, hetgeen gemakkelijker geschiedt, als er niet alleen een kwaadaardige afwijking in de dikke darm bestaat, doch er tevens goedaardige afwijkingen in voorkomen, die aanleiding hebben gegeven tot anatomische veranderingen in de darmwand.

De grootste groep van de laatstbedoelde afwijkingen wordt gevormd door divertikels en de complicaties daarvan, zij treden bij voorkeur op in het sigmoid en bevinden zich meestal juist buiten het bereik van de rectoscoop, daarenboven is het sigmoid door ligging en verloop vaak moeilijk te beoordelen op de rontgenfoto's.

Een tweede groep aandoeningen wordt gevormd door poliepen in het colon of colitis ulcerosa, bovendien is bij lijders

aan deze ziekten de kans op het tevens aanwezig zijn van een kwaadaardig gezwel in de dikke darm vergroot

1 en derde groep wordt gevormd door een goedaardige vernauwing van de anastomose bij patienten, die reeds een operatie hebben ondergaan voor een kwaadaardig gezwel van de dikke darm, en weer klachten krijgen. Bij deze patienten is het veelal moeilijk, zo niet onmogelijk, met behulp van bovengenoemde onderzoeksmethoden, uit te maken of er sprake is van een recidief in de naad of van de bovenvermelde goedaardige vernauwing.

Voorts bestaat nog de mogelijkheid dat men niet in staat is een kwaadaardig gezwel in de dikke darm met de genoemde hulpmiddelen te herkennen, doordat het proces nog te weinig ruimte in neemt.

Tenslotte kan het voorkomen, dat een maligne gezwel niet wordt herkend, doordat de algemene toestand van de patient een uitvoerig onderzoek met de genoemde methoden niet toelaat.

Daar de herkenning van het coloncarcinoom in een zo vroeg mogelijk stadium van het grootste belang is voor de therapie en het, zoals boven is aangetoond, met de gebruikelijke methoden soms niet mogelijk is de diagnose tijdig te stellen, is elke uitbreiding van de diagnostische hulpmiddelen gewenst. Deze uitbreiding van de middelen ter tijdige herkenning van het coloncarcinoom zou onzes inziens gevormd kunnen worden door het cytologisch onderzoek.

HOOFDSTUK I

LITERATUUROVERZICHT

A. OVER DE CYTOLOGIE IN HET ALGEMEEN

Het is de grote verdienste van *Papanicolaou*, dat het cytologisch onderzoek van de vagina-uitstrijk, oorspronkelijk bedoeld om een indruk te krijgen over de hormonale activiteit van de vrouw gedurende de menstruele cyclus, een zeer grote plaats is gaan innemen bij het opsporen van kwaadaardige gezwellen van het vrouwelijk geslachtsapparaat.

Aangemoedigd door de op dit gebied behaalde successen is het cytologisch onderzoek uitgebreid tot alle organen, die in open verbinding staan met de buitenwereld.

De bedoelde methode berust op de omstandigheid, dat kwaadaardige gezwellen, die aan een oppervlak zijn gelegen, pathologische cellen afstoten.

Van niet aan een oppervlak gelegen gezwellen kan men met behulp van een punctienaald het nodige materiaal voor onderzoek verkrijgen.

Wanneer men in staat is deze cellen of groepen van cellen in goed geconserveerde toestand op te vangen, kan men hen, hetzij in uitstrijkpraeparaten, hetzij in coupes aan een nader onderzoek onderwerpen.

Het is daarbij noodzakelijk, dat zowel de cytoloog als de arts, die bij het stellen van de diagnose gebruik maakt van de cytologie, er zich rekenschap van geeft dat er geen karakteristiek morfologische criteria bekend zijn, waaraan men een kankercel kan herkennen (*Cowdry, Ferguson, Fremont-Smith, Papanicolaou, Siegmund, Straub, Wyers*).

Wel zal de ervaren onderzoeker in staat zijn uit een complex van beelden van verscheiden cellen of celgroepen, die uit een orgaan zijn verzameld, af te leiden dat in dat orgaan met grote waarschijnlijkheid een maligne tumor aanwezig is (*Fremont-Smith, Ferguson, Siegmund, Wyers*).

Dit houdt in dat de onderzoeker op de hoogte moet zijn van de cytologische veranderingen, die in een bepaald orgaan niet alleen door maligne, maar ook door andere processen, kunnen worden veroorzaakt (*Wyers*)

Het oordeel over de cytologie als diagnostisch hulpmiddel loopt zeer uiteen. Voor een groot deel vindt dit zijn verklaring in de omstandigheid, dat men geen juiste voorstelling heeft van de mogelijkheden en de beperkingen, die aan ieder cytologisch onderzoek inhaerent zijn (*Wyers*). De voornaamste beperking valt reeds af te leiden uit de definitie van een kwaadaardig gezwel, althans wanneer men daarin de nadruk legt op de infiltratieve groei in het omringende weefsel.

Er bestaan echter pathologische epitheelveranderingen, die wat de celvorm betreft, zeer op carcinoom gelijken, doch waarbij de dieptegroei ontbreekt. Dergelijke afwijkingen zijn al uit de eerste tijd der experimentele carcinogenese bekend (*Deelman, 1929, 1930, 1932*).

Deze veranderingen hebben in de latere jaren steeds meer de belangstelling getrokken, omdat is gebleken dat zij in een deel der gevallen geleidelijk in infiltratief woekerende gezwellen overgaan.

Hoewel het thans nog niet voldoende vaststaat in welke gevallen een dergelijke epitheelafwijking in een infiltratief groeiend gezwel overgaat en hoe groot het percentage is der gevallen, waarin de epitheelafwijking als een beginfase van een maligne gezwel kan worden beschouwd, is het gebleken dat vele carcinomen dergelijke prae-invasieve stadia hebben doorlopen.

De cellen, die van een bovenbedoelde epitheelafwijking los-

laten, kunnen volkomen gelijken op die van een echt infiltratief woekerend carcinoma. Deze afwijkingen kunnen van orgaan tot orgaan verschillend zijn, en zich ook in verschillende epitheelvormen anders manifesteren. Zo kent de gynaecoloog het carcinoom in situ van de portio, de dermatoloog verwante epitheel-anomalieën van de epidermis; ook zijn overeenkomstige veranderingen bekend in het epitheel van de tractus respiratorius, van de maag en van de tractus urogenitalis; zo zijn er ook epitheel-anomalieën bekend van colonafwijkingen, bijvoorbeeld bij colonpoliepen, waarbij het epitheel afwijkingen toont, zoals men ze ook ziet bij carcinomen, maar waarbij dieptegroei (nog?) ontbreekt.

De gevolgen van deze beperkingen zijn:

1. dat men cytologisch de diagnose „maligniteit” wel met grote waarschijnlijkheid, doch niet met zekerheid mag stellen (*Bobrod, Boyd, Ferguson, Von Haam, Alansens, Nieuwenhuysse, Siegmund, Wyers*);
2. dat men zich er van bewust moet zijn, dat een cytologische diagnose „met grote waarschijnlijkheid maligne” in een enkel geval onjuist kan zijn, zonder dat hierdoor aan de waarde van de cytologie afbreuk wordt gedaan;
3. dat als men bij een slechts eenmaal - of zelfs bij een meermalen - ingesteld cytologisch onderzoek geen „maligne” cellen of celtgroepen vindt, men toch nog geen volkomen zekerheid heeft, dat dit orgaan inderdaad geen tumor bevat (*Boyd e.a.*): wel wordt de waarschijnlijkheid van het bestaan daarvan kleiner

Men kan de onder 2 en 3 vermelde reserves het beste vergelijken met die van serologische reacties op lues of van het sputumonderzoek op tuberkelbacillen (*Boyd*). Ondanks het feit, dat aan deze methoden van onderzoek dezelfde gebreken kleven, zal geen clinicus ze willen missen; ook zal hij niet snel verkeerde conclusies trekken uit een slechts eenmaal verricht onderzoek, als hij klinische argumenten heeft tegen deze uitkomst;

4 dat er een zeer nauwe samenwerking moet bestaan tussen de cytologie en de histopathologie, en dat de cytologie de histopathologie geenszins kan vervangen, maar in de meeste gevallen slechts het signaal op „onveilig” zet en tot nader onderzoek aanspoort.

Terecht merkt *Lankester* op, dat veel kritiek van pathologisch-anatomische zijde te wijten is aan het feit, dat sommige cytologische onderzoekers kleine reeksen publiceren, en dat daarenboven hun uitkomsten niet volledig histopathologisch gecontroleerd werden

Wanneer men met het bovenstaande rekening houdt, is de cytologie een zeer gewenste aanvulling van de diagnostische hulpmiddelen bij herkenning van maligne gezwellen

Rubin en medewerkers komen in een recente literatuurstudie tot de conclusie, dat de nauwkeurigheid van de cytologische diagnostiek van kwaadaardige gezwellen van de tractus digestivus 85 90 pct bedraagt, zij veronderstellen, dat de ten onrechte als positief geduide uitkomsten („fout-positief”) tot ongeveer 1 pct zullen dalen

B OVER DE CYTOLOGIE VAN HET COLON

Reeds in 1903 (*Dutcher*) werd de afscheiding uit het rectum onderzocht met de bedoeling na te gaan of er bacteriën en parasieten in voorkwamen

In een verslag over een uitgebreid onderzoek dat *Bercovitz* (1941), zowel bij patienten met een gezonde, als bij die met een pathologische dikke darm heeft ingesteld ter opsporing van amoebendysenterie, is niets medegedeeld over het vinden van „maligne” cellen

Hunter en *Richardson* (1947) waren van oordeel, dat zowel normale als pathologische cellen in het slijm uit het rectum goed bewaard blijven

Het cytologisch herkennen van een kwaadaardig gezwel van de dikke darm is voor het eerst in de literatuur besproken

door *Mackenzie* en *Hecht* (1948) Zij diagnostiseerden één rectumcarcinoom met behulp van cytologisch onderzoek *Wisseman* en medewerkers publiceerden in 1949 een cytologisch onderzoek van het colon van 28 patienten, bij wie de patholoog anatoom post operatief een carcinoom van de dikke darm vond De patienten werden op normale wijze voorbereid voor een rectoscopie Tijdens de rectoscopie zocht men naar slijm, dit werd verzameld en cytologisch onderzocht Laatstgenoemde schrijvers kwamen tot de volgende conclusies de cytologie is alleen van waarde voor opsporing van tumoren, die in het colon descendens of lager zijn gelocaliseerd, daar zij bij 7 hoger gelegen tumoren — namelijk in het coecum, colon ascendens of colon transversum — negatieve resultaten kregen Zij laten dan ook deze zeven op die plaatsen gelegen tumoren weg uit hun definitieve eindoordeel Ons inziens zou deze negatieve bevinding veroorzaakt kunnen zijn door autolysis van de in het slijm aanwezige „maligne” cellen Van de overige 21 tumoren werden er 16 cytologisch juist gediagnostiseerd (ongeveer 76 pct), rectoscopisch werden 67 pct en rontgenologisch 79 pct juist gediagnostiseerd

Uit de cytologische ervaringen, die later zijn opgedaan, mag men de conclusie trekken, dat hun methode om materiaal voor cytologisch onderzoek te verzamelen, zeker wat de oraalwaarts van de flexura lienalis gelocaliseerde tumoren betreft, onvoldoende was

Ook *Blank* en *Stemberg* (1951) gebruikten dezelfde werkwijze en trokken uit het feit, dat zij van de 45 coloncarcinomen er slechts 29 cytologisch juist hadden gediagnostiseerd de conclusie, dat het cytologisch onderzoek van de dikke darm geen nut heeft

Aye beschreef in 1950 één patiente met een rectumcarcinoom, bij wie hij de diagnose cytologisch stelde, het materiaal voor zijn onderzoek verkreeg hij met behulp van een pipet, ingebracht op geleide van de toucherende vinger

Loeb en *Scaphier* noemden in 1951 als redenen, waarom de rectumspoeling voor cytologisch onderzoek niet op grotere schaal werd toegepast de faecale bijmenging en de gebrekkige techniek om materiaal te verzamelen. Zij beschreven een apparaat, dat via de rectoscoop werd ingebracht en waarmee tevens physiologische zoutoplossing op een verdachte laesie gespoten kon worden en weer teruggezogen. Dit apparaat bestaat uit 2 dunne, boven elkaar geplaatste buizen, die langer zijn dan een rectoscoop; de bovenste buis, waardoor vloeistof naar buiten gespoten wordt, is iets korter dan de onderste buis, waardoor te zelfder tijd vloeistof kan worden opgezogen.

Iedere buis is aan één uiteinde verbonden met een vloeistofhouder met een inhoud van 10 ml; het is een zeer handig instrument, dat in de latere literatuur geregeld wordt vermeld. Een bezwaar is echter de geringe capaciteit van de vloeistofhouders, waardoor deze frequent gewisseld moeten worden. De in de houders opgezogen vloeistof wordt gesedimenteerd en van het sediment worden uitstrijkpreparaten gemaakt; vervolgens worden deze gefixeerd en gekleurd. *Bader en Papanicolaou* (1952) gebruikten bovenomschreven apparaat van *Loeb en Scaphier* bij de cytologische opsporing van tumoren, die binnen het bereik van de rectoscoop lagen. Voor de hoger gelocaliseerde laesies maakten zij voor het verzamelen van hun materiaal voor cytologisch onderzoek gebruik van clysmata van 500-800 ml physiologische zoutoplossing.

Tevoren werden op de morgen van het onderzoek eerst reinigingsclysmata toegediend. De bovengenoemde vloeistof werd na lozing gesedimenteerd; van dit sediment werden uitstrijkpreparaten gemaakt, die gefixeerd en gekleurd werden volgens dezelfde techniek, die *Papanicolaou* voor de uitstrijkpreparaten van de vagina heeft uitgewerkt. Met behulp van bovenstaande methode onderzochten *Bader en Papanicolaou* 200 patienten.

Cytologisch kwamen zij tot de volgende conclusies:

1 bij 16 patienten zou een coloncarcinoom bestaan, pathologisch-anatomisch kon deze aandoening in 14 gevallen worden bevestigd; van de 2 resterende gevallen was ten tijde van de publicatie nog geen pathologisch-anatomisch onderzoek bekend;

2 6 patienten werden cytologisch *verdacht* van een coloncarcinoom. Deze diagnose kon in 4 gevallen bevestigd worden, de twee andere patienten bleken geen carcinoom te hebben (een had een benigne poliep, de ander was bestraald na een operatie wegens cervix-carcinoom, dat niet in het rectum was doorgegroeid), cytologisch werd één carcinoma niet herkend,

3 ook poliepen zouden volgens het oordeel van deze schrijvers te herkennen zijn. Men vond daarbij meer cellen dan men ziet in de uitstrijkpreparaten verkregen door cytologisch onderzoek van gezonde dikke darmen. Bovendien viel het op, dat deze cellen min of meer tekenen van atypie vertoonden, terwijl zij met een zekere regelmaat in groepen bij elkaar lagen. Van de 34 op de gebruikelijke wijze gediagnostiseerde poliepen, werden er 30 (88,2 pct) cytologisch herkend.

Ten tijde van de publicatie was de histologie van 25 poliepen van de genoemde 34 bekend. In 24 gevallen bleek de poliep een goedaardig karakter te hebben. Het oordeel over de 25e luidde aanvankelijk „poliep met uitgesproken atypie”. De later herhaalde biopsie wees echter uit, dat in deze poliep een adeno carcinoma aanwezig was. Daartegenover stond, dat in 31 andere gevallen de uitkomst van het cytologisch onderzoek eveneens verdacht was voor poliepformaties, die echter met de gebruikelijke diagnostische hulpmiddelen niet waren aan te tonen.

Het bewijs, dat de cytologische diagnose juist was, kon in bijna de helft van de gevallen niet geleverd worden, hetgeen

er op wijst, dat de cytologische diagnose „poliep” blijkbaar moeilijk te stellen is

Rubin en medewerkers (1953) legden de nadruk op een goede voorbereiding van de patienten. De dag vóór het cytologisch onderzoek werden de patienten gelaxeerd met wonderolie; de avond voor en de ochtend van het onderzoek werden reinigingsclysmata gegeven van leidingwater waaraan glycerine was toegevoegd

Ter verkrijging van materiaal voor cytologisch onderzoek spoelden zij met 1 liter vloeistof van Ringer, die zij 10 min in het colon lieten en door massage door het colon trachtten te verspreiden, vervolgens hevelde zij de vloeistof terug. Deze werd verder op dezelfde wijze behandeld, als door *Bader* en *Papanicolaou* (zie boven) werd beschreven

Aldus werden 27 van de 33 colontumoren cytologisch juist gediagnostiseerd; rontgenologisch werden er 18 juist en 4 als dubieus gediagnostiseerd, 10 gevallen werden rontgenologisch niet herkend (een werd rontgenologisch niet onderzocht).

Onderzochten *Rubin* c s zowel rectoscopisch, rontgenologisch als cytologisch, dan werden prae-operatief 31 tumoren juist gediagnostiseerd. Deze schrijvers zijn van mening, dat de cytologie vooral van waarde is bij afwijkingen, die gelocaliseerd zijn buiten het bereik van de rectoscoop; zij maken echter een uitzondering voor het — door hen genoemde — „diffuse papilloma”, waar men door de uitgebreidheid van de tumor de biopsie nog al eens buiten het, toch in de tumor aanwezige, carcinoom verricht, en men zich in dat geval ten onrechte gerust gesteld voelt door het pathologisch-anatomisch oordeel „benigne”.

Ook werden 22 poliepen, waarvan de benigniteit bewezen werd, juist gediagnostiseerd. Van cytologisch onjuist gediagnostiseerde poliepen werd geen melding gemaakt.

Rubin en medewerkers vestigden in een later artikel (1955) de aandacht op de diagnostische moeilijkheden bij het

röntgenologisch onderzoek van de dikke darm, wanneer er een uitgebreide diverticulosis aanwezig is. Zij adviseerden in dergelijke gevallen tot coloncytologie.

Galambos en *Klayman* (1955) verrichtten bij 68 patiënten een cytologisch colononderzoek. Als voorbereiding op het cytologisch onderzoek pasten de schrijvers, behalve laxantia en reinigingsclysmata, ook een vloeibaar dieet gedurende 24 uur toe. Van de onderzochte zieken bleken 26 een coloncarcinoom te hebben. Deze auteurs vergeleken twee soorten spoelvloeistof ter verkrijging van materiaal voor cytologisch onderzoek. Van deze 26 patiënten werd bij 9 gespoeld met vloeistof van Ringer; bij 2 van dezen werd cytologisch de diagnose juist gesteld.

Bij de 17 andere patiënten met een coloncarcinoom werd gespoeld met een vloeistof bestaande uit 21 mg chymotrypsine in 1000 ml acetaatbuffer; bij 14 van hen werd cytologisch een juiste diagnose gesteld.

De schrijvers menen een beter resultaat te verkrijgen bij het gebruik van chymotrypsine in acetaatbuffer als spoelvloeistof. Of bij het gebruik van de acetaatbuffer alléén een even goed resultaat verkregen wordt, moest nog nagegaan worden. In hun publicatie stond niet voor iedere reeks afzonderlijk de localisatie van de carcinomen vermeld; wel werd voor beide reeksen tezamen de localisatie aangegeven. Hieruit bleek, dat van de 6 in het coecum of colon ascendens gelocaliseerde tumoren er 4 cytologisch juist gediagnostiseerd werden. Deze schrijvers hadden geen „fout-positieve” uitkomsten (of vermeldten die althans niet).

Röntgenologisch werd in 21 van de 26 gevallen de juiste diagnose gesteld. Van de resterende 42 patiënten werd van 32 het röntgenonderzoek van de dikke darm in deze publicatie vermeld. Tevens bleek, dat röntgenologisch in 5 gevallen ten onrechte een coloncarcinoom vermoed werd. Vier van deze patiënten ondergingen een proeflaparotomie, waarbij geen kwaadaardige afwijking gevonden werd; de

vijfde patiënt werd gedurende 8 maanden gecontroleerd zonder dat de röntgenologisch vermoede diagnose bevestigd kon worden.

Ayre beschreef (1955) een soort borstel, die hij gebruikte ter verkrijging van materiaal uit het rectum voor cytologisch onderzoek bij afwijkingen, die binnen het bereik van de rectoscoop lagen. Het voordeel van dit apparaat wordt uit zijn publicatie niet duidelijk.

Galambos en medewerkers (1956) stelden een onderzoek in naar de waarde van colocytopologie in de acute phase van colitis ulcerosa. Zij onderzochten 18 patiënten. Hun conclusie luidde, dat het dikwijls zeer moeilijk, en soms zelfs onmogelijk is, om bepaalde cellen, die zij bij de colitides zagen, te onderscheiden van de „maligne” cellen, die bij het coloncarcinoom gevonden kunnen worden, hoewel bij colitides, naar hun mening, die ook de onze is, de cellen slechts zelden in groepen bij elkaar liggen, zoals dat wel bij carcinomen het geval is. In hun reeks vermeldden zij dan ook 2 ten onrechte voor carcinoom gehouden uitkomsten. Zij zijn van oordeel, dat men bij een colitis ulcerosa in de actieve phase niet op één cytologisch onderzoek mag afgaan, maar dit met tussenpozen moet herhalen.

Ebeling en *Little* (1957) onderzochten 8 patiënten, van wie 7 pathologisch-anatomisch een coloncarcinoom bleken te hebben, dat gelocaliseerd was in het proximale deel van het colon. Ter verkrijging van materiaal voor cytologisch onderzoek spoelden zij bij deze patiënten met 1 liter physiologische zoutoplossing. Zij waren in staat bij alle 7 zieken cytologisch de juiste diagnose te stellen, blijkens histologische controle van het geresceerde darmdeel.

Oakland (1957) bracht ter verkrijging van materiaal voor cytologisch onderzoek een modificatie aan in het apparaat van *Loeb* en *Scaphier*. Hij kon met behulp van dit instrument bij 19 patiënten met een rectumcarcinoom in 16 gevallen cytologisch de juiste diagnose stellen.

Vervolgens onderzocht deze auteur met ditzelfde instrument 27 patiënten, die verdacht werden van coloncarcinoom. In 12 gevallen kon dit pathologisch-anatomisch worden bevestigd. In 9 van de 12 gevallen werd de diagnose cytologisch juist gesteld, 3 tumoren werden met deze methode niet herkend en bij een patiënt met proctitis werd de diagnose ten onrechte positief gesteld.

Bruinsma vestigde op een symposium over colonafwijkingen (Oct. 1957, Brussel), evenals *Rubin* (1953) en *Galambos* (1955), de aandacht op de noodzakelijkheid de patiënten voor een cytologisch onderzoek goed voor te bereiden; hij deelde mede, dat hij ter verkrijging van materiaal voor dit onderzoek spoelde met vloeistof van Ringer en dat de teruggehevelde vloeistof terstond opgevangen werd in een aan de spoelvloeistof gelijke hoeveelheid alcohol-aether, door welke werkwijze hij meende, dat het optreden van lysis vertraagd zou worden.

Tevens demonstreerde hij zeer fraaie foto's, echter zonder getallen te noemen.

De door de verschillende schrijvers gevolgde technieken voor fixatie en kleuring van hun preparaten zijn in grote lijnen hetzelfde, als die welke bij de vagina-uitstrijk worden gebruikt.

C. TOELICHTING EN CONCLUSIES

Het op juiste wijze voorbereiden van de patiënten is door vele schrijvers als van eminent belang beschreven. Hoe groter de faecale bijmenging in het voor cytologisch onderzoek opgevangen materiaal is, des te kleiner de kans wordt maligne cellen of celtgroepen te kunnen vinden. Het bevreemdt daarom, dat het merendeel van de onderzoekers zo weinig aandacht schenkt aan dieetmaatregelen tijdens de voorbereiding en deze slechts door *Galambos* c.s. vermeld worden.

Een aan het oppervlak van de dikke darm gelocaliseerde tumor zal cellen afstoten naar het lumen. Deze cellen zullen, al of niet ingebed in slijm, in de richting van de anus worden gevoerd.

Dat coloncarcinomen „maligne” cellen afstoten naar het lumen wordt behalve door de boven aangehaalde literatuur ook nog waarschijnlijk gemaakt door implantatie; dit blijkt uit de volgende publicaties:

a. *Vink* (1954), *Beahrs* (1958) c.s. zagen een recidief in de anastomose-naad, na resectie van een deel van het colon wegens een daarin gelocaliseerd carcinoom — hoewel de noodzakelijke operatie-manipulaties hierbij ook hun invloed doen gelden.

b. *Le Quesne* en *Thomson* (1958) zagen na haemorrhoid-ectomie bij patiënten, die aan een ten tijde van deze operatie nog niet herkend coloncarcinoom leden, in de operatiewond carcinoom ontstaan; naar zij veronderstelden ten gevolge van implantatie van cellen afkomstig uit het coloncarcinoom.

Het is mogelijk „maligne” cellen afkomstig van een hoog gelocaliseerd coloncarcinoom in rectoscopisch opgevangen slijm terug te vinden. Het lijkt echter waarschijnlijker, dat men een groter aantal cellen van een bestaande colontumor verkrijgt, wanneer de spoelvloeistof dit gezwel zelf bereikt. *Deelman* merkte op, dat het overgrote deel van de coloncarcinomen slijm produceert. Daarom hebben wij gemeend dat het de voorkeur verdient voor cytologisch onderzoek het materiaal op zodanige wijze te verzamelen, dat de spoelvloeistof niet alleen de tumor bereikt, maar dat deze vloeistof bovendien slijm kan oplossen zonder dat daarbij de in het slijm aanwezige cellen worden aangetast.

Uit het bovenstaande literatuuroverzicht en onze beschouwingen menen wij de volgende conclusies te mogen trekken:

1. zorgvuldige voorbereiding van de patiënt is een eerste vereiste voor een betrouwbaar cytologisch onderzoek;

2. wanneer de tumor buiten het bereik van de rectoscoop ligt, verdient een zodanige wijze van verzamelen van materiaal voor cytologisch onderzoek de voorkeur, dat de verdachte laesie door de spoelvloeistof wordt bereikt;
3. het loont de moeite na te gaan, of een slijm-oplossende vloeistof betere reultaten geeft, dan physiologische zout-solutie of vloeistof van Ringer.

HOOFDSTUK II

DE UITVOERING VAN HET EIGEN ONDERZOEK

A. PATIËNTEN

Een groot deel van de door ons onderzochte patiënten werd verpleegd op de interne of chirurgische afdeling van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam; een klein gedeelte (in totaal 18) was in het St. Laurentiusziekenhuis te Roermond opgenomen.

In totaal werden 194 colonspoelingen voor cytologisch onderzoek verricht bij 154 verschillende patiënten.

B. DE VOORBEREIDING VAN DE PATIËNT

Het verkrijgen van een behoorlijk te beoordelen (zie blz. 37) preparaat hangt voor een groot deel af van een juiste voorbereiding van de patiënt. Deze voorbereiding moet aan de volgende eisen voldoen:

1. geen risico voor de patiënt opleveren;
2. binnen korte tijd verricht kunnen worden, ter vermijding van tijdverlies vóór een eventuele operatie;
3. de teruggehevelde spoelvroestof moet macroscopisch vrij zijn van faeces, barium of eventueel andere stoffen, die de beoordeling der cellen bemoeilijken.

De inhoud van de dikke darm bestaat voor 20-50 pct uit bacteriën. Vermindering van deze darmflora zou één van de mogelijkheden zijn om het gewenste doel te bereiken. Van voorbereiding met chemotherapeutica, waarbij voor dit onderzoek in het bijzonder aan de slecht resorberende sulfa-

preparaten werd gedacht, meenden wij te moeten afzien; deze behandeling zou de tijd van voorbereiding te zeer verlengen.

Ook voorbereiding met antibiotica kwam niet in aanmerking, daar het veranderen van de darmflora niet zonder risico voor de patiënt is, te meer omdat deze in de nabije toekomst mogelijk een darmoperatie zal moeten ondergaan.

De patiënten worden ingedeeld in drie groepen;

groep 1: patiënten, van wie niet bekend is, waar het vermoedelijk aanwezige kwaadaardige gezwel in de dikke darm is gelocaliseerd;

groep 2: patiënten, van wie bekend is, dat de verdachte laesie gelocaliseerd is in de flexura lienalis of oraalwaarts daarvan;

groep 3: patiënten, van wie bekend is, dat de verdachte laesie anaalwaarts van de flexura lienalis ligt.

De patiënten worden voor het cytologisch onderzoek gelaxeerd, waarbij als laxans wonderolie wordt gebruikt, tenzij er reden is een ernstige passagebelemmering te vermoeden.

In dat geval worden geen laxantia toegediend.

Proefondervindelijk voldeden de hieronder beschreven schemata van voorbereiding goed.

Voor patiënten uit groep 1 en groep 2:

1e dag: nuchter 40 g wonderolie (met de bovengenoemde restrictie) en vervolgens een slakkenarm, vloeibaar dieet, voldoende rijk aan calorieën;

2e dag: nuchter 20 g wonderolie en daarna hetzelfde dieet. 's Avonds 2 clysmata van 2 liter leidingwater, waaraan 5 g glycerine was toegevoegd. De glycerine werd gebruikt, zowel om de defaecatie-reflex te bevorderen, als om gladheid aan de scybala te verlenen (*Bijlsma, Kok, Stolte*). Vervolgens 20 druppels laudanum (ook hiervoor geldt dezelfde restrictie als voor het toedienen van wonderolie);

3e dag: nuchter houden; 8.00 uur: clysmata van leidingwater, waaraan toegevoegd 5 g glycerine, telkens van 2 liter totdat de spoelvloeistof schoon geloosd wordt, tot een

maximum van 6 liter Om 11 00 uur volgt de colonspoeling ter verzameling van materiaal voor cytologisch onderzoek Het is belangrijk, dat tussen de reinigingsclysmata en de colonspoeling 1-2 uur verloopt, anders vindt men veel minder cellen, daar deze weggespoeld zijn

Voor patienten uit groep 3 is één dag voorbereiding vol-doende Zij volgen hetzelfde schema als boven, met die uitzonderingen, dat de 1e dag vervalt, en op de 2e dag 40 inplaats van 20 g wonderolie (met de ten deze reeds eerder genoemde restrictie) nuchter toegediend wordt

Bijzonder storend in de uitstrijkpreparaten voor cytologisch onderzoek zijn restanten van bariumpap; ook per os toe-gediende ijzerpreparaten werken sterk verontreinigend Bij verontreiniging met barium ziet men een amorphe vuil-grijze massa, waarin nauwelijks cellen te herkennen zijn Bij verontreiniging met per os toegediende ijzerpreparaten ziet men paars-blauwe vlekken van wisselende grootte, die het beeld vertroebelen, ook worden de cellen veel donkerder gekleurd dan anders het geval is De reden hiervan werd ons niet duidelijk

Wat de voorbereiding betreft is het onderzoek afhankelijk van een toegewijde en nauwkeurige medewerking van het verplegend personeel Het loont dan ook alleszins de moeite de hoofdzusters van de afdelingen, waar de patienten verpleegd worden, de redenen van deze voorbereiding uit te leggen

Hoewel het zeer wel mogelijk is een cytologisch onderzoek poliklinisch te doen, werd hier om verpleeg technische redenen van afgezien

Nadelige gevolgen van deze voorbereiding werden slechts 1 maal gezien, toen bij een patient met een grote rectum-poliep met lange steel, gelocaliseerd op 3 cm van de anus, de poliep naar buiten geperst werd na een reinigingsclysma Deze prolaps zou ongetwijfeld ook zijn opgetreden bij voor-bereiding voor rectoscopie

C DE KEUZE VAN DL SPOELVLOEISTOF

Zoals reeds in de conclusie van het literatuuroverzicht vermeld staat, leek het ons de moeite waard na te gaan of een spoelvloeistof, die in staat is slijm op te lossen en toch de in het slijm gelegen cellen intact te laten, de voorkeur verdient boven physiologische zoutoplossing of vloeistof van Ringer

Galambos verkreeg betere resultaten met het gebruik van chymotrypsine in acetaatbuffer als spoelvloeistof

Rosenthal en *Tiaul* (1951), die interesse hadden voor maagcytologie en veronderstelden, dat de geringe celrijkdom van hun preparaten te wijten was aan de slijmlaag, die het oppervlak van de maag bekleedt, ontwikkelden als spoelvloeistof met slijmoplossende werking een oplossing van papaine in een isotonische bufferoplossing met een p_{H} van 7,2 tot 7,4.

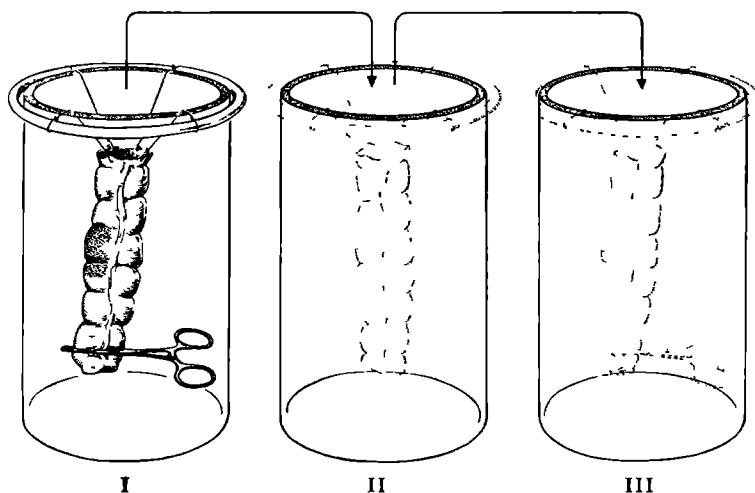
Knape (1956) bracht in de bereidingswijze van deze papaine-oplossing enige verbetering en toonde bij de maagcytologie het voordeel van deze spoelvloeistof aan.

Oorspronkelijk verrichtten wij de colonspoelingen met physiologische zoutoplossing, gevolgd door een spoeling met papaine-oplossing. De cytologische preparaten gemaakt uit het sediment van de papaine-spoeling bleken echter beter, zowel wat het aantal als wat de kwaliteit van de cellen per uitstrijkpreparaat betreft. Later werd in een deel der gevallen (8) na de operatie het resectiepreparaat, waarin zich een coloncarcinoom bevond gespoeld, met het doel een beter gefundeerd inzicht te krijgen in het verschil tussen de physiologische zoutsolutie en de papaine-oplossing als spoelvloeistof. Dadelijk na de operatieve verwijdering van een deel van de dikke darm, waarin een carcinoom gelocaliseerd was, werd dit preparaat, bedekt met een gaas, gedrenkt in physiologische zoutoplossing, die verwarmd was tot 37°C. Vervolgens werd het preparaat onmiddellijk naar het pathologisch-anatomisch laboratorium gebracht, waar het met physiologische zoutoplossing werd schoongespoeld, tot de

vloeistof helder uit het preparaat te voorschijn kwam. Hierbij werd er zorg voor gedragen, dat zo weinig mogelijk met het preparaat werd gemanipuleerd om loslaten van de cellen te voorkomen (*Vink*).

Het resectiepreparaat werd alléén aan de uiteinden — dus zover mogelijk van de tumor — met klemmen van Kocher vastgehouden. Vervolgens werd het preparaat vrij opgehangen in een glazen bokaal, die van te voren tot 37° C was verwarmd. Het onderende van het preparaat bleef afgesloten met een klem van Kocher, daarna werd het aan de bovenzijde gevuld met een physiologische zoutoplossing of met papaine bevattende vloeistof. Deze spoelvloeistof werd 10 minuten in het preparaat gelaten. Vervolgens werd de Kocher aan het onderende van het preparaat verwijderd, waarna de spoelvloeistof in de bokaal stroomde. Daarna werd het preparaat in de 2e bokaal opgehangen en 1 maal doorgespoeld met physiologische zoutoplossing.

Deze „doorspoeling” in de 2e bokaal werd nodig geacht, om



- I of 10 min gevuld met papaine bevattende spoelvloeistof
of 10 min gevuld met physiologische zoutoplossing
- II 1 maal doorgespoeld met physiologische zoutoplossing
- III of 10 min gevuld met physiologische zoutoplossing
of 10 min gevuld met papaine bevattende vloeistof

eventueel losgelaten cellen die in het preparaat waren achtergebleven, te verwijderen. Daarna werd het preparaat in de 3e bokaal opgehangen. Was het resectiepreparaat in de eerste 10 minuten gevuld geweest met physiologische zoutoplossing, dan werd het nu 10 minuten gevuld met papainevloeistof en omgekeerd. Van de in de bokalen 1 en 3 (zie tekening) opgevangen spoelvloeistof werden op de later te beschrijven manier preparaten gemaakt. Aldus kon de celrijkdom en de kwaliteit der cellen in de preparaten, verkregen met physiologische zoutoplossing of met papaine bevattende vloeistof, vergeleken worden. Ook uit deze proefneming bleek, dat als spoelvloeistof de papaine bevattende vloeistof de voorkeur verdiende boven physiologische zoutoplossing.

D DE EIGENSCHAPPEN VAN DE PAPAIN- SPOELVLOEISTOF

Papaine wordt bereid uit het vocht van de onrijpe vrucht van de *Carica Papaya*. Het bevat een proteolytisch enzym, of een mengsel van enzymen. Het is bekend, dat de enzymen van de papaine geactiveerd worden door toevoegen van reducerende stoffen. *Beigman* (1940) toonde aan, dat papaine de grootste enzymatische activiteit ontwikkelde na toevoegen van cysteine-hydrochloride. Het mechanisme, waardoor deze activering plaats vindt, is niet bekend (*Bullock, Sen*) en valt buiten het bestek van dit onderzoek.

Rosenthal en *Traut* toonden eerst met behulp van proeven op dieren, daarna door resectie- of obductiepreparaten en tenslotte door waarnemingen bij vrijwilligers aan, dat een papaine bevattende oplossing geen schadelijke werking op het slijmvlies van de maag uitoefent, terwijl wel de slijmlaag, die het slijmvlies bedekt, opgelost wordt. Tevens bleek, dat de cellen — het materiaal van onderzoek, gelegen in deze slijmlaag — intact worden gelaten.

Hoewel papaine werkzaam is bij een grote variatiebreedte van de zuurgraad, werd de papaine-oplossing zodanig ge-

bufferd, dat de p_{H} van deze oplossing varieerde tussen 7.2 en 7.4 Deze p_{H} werd nodig geacht om de cellen, die uit de slijm laag van de maag waren losgemaakt, te beschermen tegen de inwerking van het eventueel in de maag voorkomend vrij zoutzuur

De buffer werd als volgt gemaakt: 350 g $Na_2 HPO_4 \cdot 2H_2O$ en 0,4 mol HCL werden opgelost in 22,5 liter gedestilleerd water; aldus werd een isotone oplossing verkregen met bovengenoemde zuurgraad In een mortier werden 3 afgestreken theelepels papaine gedaan, waaraan toegevoegd werd 3 g cysteine-hydrochloride

Hierbij werd 500 ml van bovengenoemde buffer gegoten en vervolgens werd dit mengsel korte tijd omgeroerd en gefiltreerd Later (1952) publiceerden *Traut* en *Rosenthal* met hun medewerkers *Harrison*, *Fairber* en *Gimes* een wijziging van deze bereidingsmethode Zij bereidden de buffer uit een oplossing van 750 g $Na_2 HPO_4 \cdot 12H_2O$ en 0,4 mol HCL in 22,5 liter leidingwater, of als dit leidingwater te hard was, in gedestilleerd water, daar anders, onlangs de buffer, de zuurgraad van 7,2 tot 7,4 niet werd bereikt

Drie afgestreken theelepels papainepoeder werden in een elektrische mixer gebracht, en er werd zoveel buffer aan toegevoegd tot de messen juist onder de vloeistofspiegel stonden. In het door hen gebruikte toestel was hiervoor 300 ml buffer-oplossing nodig. Vervolgens werd de mixer gedurende 3 minuten in werking gesteld, daarna werd 400 ml van de bufferoplossing in de mixer gegoten bij het daar reeds aanwezige mengsel en werd het toestel weer 2 minuten aangezet. Dan werd aan het mengsel een opgehoopte theelepel koolpoeder toegevoegd en korte tijd geschud. Vervolgens werd het mengsel gefiltreerd door een hard filtreerpapier. Het toevoegen van het koolpoeder werd nodig geacht, daar anders de kleinere deeltjes aan het filtreerpapier zouden ontsnappen. Het filtraat moet volkomen helder zijn,

want in de uitstrijkpreparaten werken verontreinigingen zeer storend. Het filtraat kan 4 dagen in de koelkast bewaard blijven zonder dat de papaïne zijn werking verliest.

Vlak voor het gebruik van deze papaïne bevattende buffer-oplossing als spoelvloeistof werd 1 g cysteine-hydrochloride toegevoegd voor het activeren van proteolytische enzym(en) uit de papaïne.

Knape (1956) bracht in bovengenoemde bereidingsmethode enige wijzigingen aan:

a. het Amsterdamse leidingwater bleek te hard te zijn, zodat uitsluitend van gedestilleerd water gebruik werd gemaakt;

b. de te gebruiken hoeveelheid papaïne werd vastgesteld op 12 g per 500 ml bufferoplossing. Hoewel 12 g papaïne-poeder gelijk is aan 3 afgestreken theelepels (zie boven) gaf *Knape* terecht de voorkeur aan een afgewogen hoeveelheid;

c. *Rosenthal* en *Traut* gaven niet aan, van welke kwaliteit de door hen gebruikte papaïne was. *Knape* betrok zijn papaïne steeds van één fabriek; dit preparaat werd onderzocht volgens de Franse Codex en bleek een titer van 440 te hebben;

deze controlering werd nodig geacht daar de proteolytische activiteit van handelspreparaten zeer kan wisselen;

d. de koolpoeder werd weggelaten, daar hierdoor ondanks alle voorzorgen het carbo adsorbens als verontreiniging in de preparaten terecht kwam. De spoelvloeistof werd één dag voor het gebruik klaar gemaakt, waardoor een eventuele verontreiniging naar de bodem zakte, zodat de bovenstaande heldere vloeistof afgeschonken kon worden.

Evenals *Rosenthal* en *Traut* gebruikten wij een elektrische mixer. Op deze manier kregen wij ook een vloeistof, die zowel vóór als na de uitvoering van de colonspoeling isotoon bleek te zijn. Dit werd 10 maal gecontroleerd.

E. DE BEREIDING VAN DE SPOELVLOEISTOF

De bereiding van de door ons gebruikte spoelvloeistof had één dag voor de colonspoeling plaats en geschiedde als volgt: 33 g Na_2HPO_4 12 H_2O werd opgelost in 1000 ml gedestilleerd water; hieraan werd zoveel 1n HCL toegevoegd tot de zuurgraad van de oplossing 7,2 tot 7,4 bedroeg.

Vervolgens werd in de elektrische mixer 24 g papaïnepoeder gedaan van de bovenvermelde kwaliteit en daarna werd de bufferoplossing in de mixer gegoten, waarna men het toestel 5 minuten liet draaien. Vervolgens werd het mengsel in een koelkast gefiltreerd en daar bewaard tot vlak vóór het uitvoeren van de colonspoeling; tevens werd vlak voor deze uitvoering 2 g cysteine-hydrochloride aan het mengsel toegevoegd ter activering van de enzymatische werking.

Het bleek, dat 1 liter van deze vloeistof voldoende was, om bij een juiste uitvoering (zie hieronder) een vulling van het coecum te verkrijgen; bij magere patiënten was dit tijdens de uitvoering van de colonspoeling duidelijk te voelen.

F. DE UITVOERING VAN DE COLONSPOELING

Hiertoe heeft men nodig: een irrigator, een rubber slang van 1,5 meter, die door middel van een glazen tussenstukje met een rectumcanule, eveneens van rubber, verbonden kan worden, een klem van Kocher, „klossen” van 20 cm hoogte om het ondereinde van het bed te kunnen ophogen, en een glazen bokaal. Het onderzoek wordt op de afdelingen verricht. De patiënt ligt tijdens het inbrengen van de spoelvloeistof, die op lichaamstemperatuur is gebracht, zonder hoofdkussens op de linker zijde; op deze manier stagneert de vloeistof niet in het rectum, en loopt deze sneller door. Het is, zoals bij het inbrengen van ieder clysma, ook hier van belang de vloeistof langzaam te laten inlopen ter vermijding van darm-spasmen, die het inbrengen moeilijk of zelfs onmogelijk kunnen maken.

Patiënten van wie bekend is, dat de suspecte laesie oraal-waarts van de flexura lienalis ligt, of van wie niet bekend is, waar een eventuele laesie gelocaliseerd is, laten wij aanvankelijk op hun linker zijde liggen, vervolgens op de rug en daarna op de rechter zijde, terwijl de vloeistof naar het coecum wordt gemasseerd. Na 10 minuten wordt dezelfde procedure in omgekeerde volgorde herhaald, nadat de klossen aan het onderende van het bed verwijderd waren. Zodra de patiënten op de linker zijde liggen, wordt de irrigator op de grond gezet. Aldus kan gemiddeld 700-900 ml van de ingebrachte vloeistof (1 liter) teruggeheveld worden. Met behulp van het glazen tussenstuk tussen de rectumcanule en de aan de irrigator verbonden slang, kan men zien of de spoelvloeistof inderdaad teruggeheveld wordt, of dat er een stagnatie is opgetreden; ook krijgt men op deze wijze een indruk over een eventuele macroscopisch zichtbare verontreiniging met faecesresten of met bloed. Zo dit het geval is, wordt met behulp van de Kocher de slang dichtgeklemd en de reeds teruggehevelde spoelvloeistof in een aparte bokaal gegoten; het door faeces of bloed verontreinigde deel van de spoelvloeistof kan op deze manier afzonderlijk opgevangen worden. Het belang van deze handelwijze zal later worden besproken.

Nadeel voor de patiënten door de papaïne bevattende spoelvloeistof hebben wij niet waargenomen. Men kan de spoeling door elke geroutineerde verpleegster laten uitvoeren.

G. DE BEHANDELING VAN DE TERUGGEHEVELDE SPOELVLOEISTOF

In de literatuur wordt vermeld, dat men beter geconserveerde cellen zou krijgen, wanneer de spoelvloeistof zou worden opgevangen, hetzij in met ijs gekoelde bokalen, waardoor een snelle afkoeling van de vloeistof wordt verkregen, hetzij in een aan de spoelvloeistof gelijke hoeveelheid alcohol-aether

of wel met behulp van beide werkwijzen. Daar het onze bedoeling was de uitvoering van de colonspoeling zo eenvoudig mogelijk te houden, gingen wij eerst de resultaten na van het spoelen van, wegens carcinoom gereseceerde delen van de dikke darm, zonder dat van bovengenoemde middelen gebruik gemaakt werd. Op de reeds eerder beschreven wijze (blz. 30) werd direct na de operatieve verwijdering van een coloncarcinoom het resectiepreparaat gespoeld met papainespoelvloeistof. Deze spoelvloeistof werd 10 minuten in het resectiepreparaat gelaten en daarna verdeeld in 6 gelijke delen, die respectievelijk 10, 20, 40, 60, 80 en 100 minuten op kamertemperatuur bewaard bleven; daarna werd overgegaan tot centrifugeren, tot het maken van uitstrijkpreparaten uit het sediment en het fixeren daarvan.

Aldus bleek, dat pas in de preparaten, gemaakt uit de spoelvloeistof, die 60 minuten bewaard was bij kamertemperatuur, lysis van cellen optrad.

Daar de door ons gebruikte centrifuge een capaciteit had van 500 ml per keer, de spoelvloeistof 5 minuten gecentrifugeerd werd en er met 1 liter gespoeld werd, hebben wij uit het bovenstaande de conclusie getrokken, dat men tussen het terughevelen van de spoelvloeistof en het centrifugeren veilig 30 minuten mag laten verlopen.

Tegen het opvangen van de spoelvloeistof in daaraan gelijke delen alcohol-aether bestond het bezwaar, dat men daardoor de hoeveelheid vloeistof, die gecentrifugeerd moest worden verdubbelde, zodat ook de tijdsduur benodigd voor het centrifugeren 2 maal zo lang zou worden. Daar de door ons gekozen maximale duur van 30 minuten tussen het terughevelen van de spoelvloeistof en het centrifugeren een voldoende tijds marge bood en de aldus verkregen preparaten voldoende cellen in goed geconserveerde toestand bevatten, achtten wij het noch nodig de terug te hevelen vloeistof door middel van ijs te koelen, noch de spoelvloeistof op te vangen in een daaraan gelijke hoeveelheid alcohol-aether.

Was de spoelvloeistof macroscopisch verontreinigd, dan werd zij eerst gezeefd door een doek van grof linnen. In uitstrijkpreparaten gemaakt uit materiaal, dat op deze doeken achterbleef, werden slechts zelden enkele cellen gevonden. Vervolgens werd gedurende 5 minuten bij een toerental van 1500 omwentelingen per minuut gecentrifugeerd.

Ter betere aanhechting van de cellen aan de objectglaasjes bij het maken van de uitstrijkpreparaten verdient het aanbeveling in de centrifugeerbuisjes een druppel serum te doen, voordat men de spoelvloeistof er in brengt.

De hoeveelheid sediment, die men aldus verkrijgt, wisselt van geval tot geval en bestaat uit:

- a. Faecale bijmenging;
- b. cellementen uit de dikke darm;
- c. cellementen uit het bloed.

ad a. Of de hier genoemde verontreiniging inderdaad plaats vindt, is afhankelijk van een goede voorbereiding;

ad b en c. Het voorkomen van deze cellementen is afhankelijk van het al of niet aanwezig zijn van een pathologische afwijking in de dikke darm.

Wanneer men aanneemt, dat in de teruggehevelde spoelvloeistof, als er coloncarcinoom bestaat, een bepaald aantal „maligne” cellen en celgroepen aanwezig zullen zijn, dan is de concentratie van genoemde cellen per mm^3 sediment groter, naarmate de verontreiniging kleiner is. Hoe groter deze concentratie is, des te gemakkelijker vindt men de „maligne” cellen in de uitstrijkpreparaten terug. Met andere woorden, naarmate de faecale bijmenging en het aantal cellementen uit het bloed kleiner zijn, zullen de preparaten rijker worden aan cellen, waarop de beoordeling gebaseerd zal moeten worden. Hieruit blijkt het grote belang van een goede voorbereiding en het nadeel van een te grote bloedbijmenging. Van het aldus verkregen sediment wordt als routinemethode op vier plaatsen een kleine hoeveelheid materiaal genomen en op een objectglas uitgestreken.

Is de hoeveelheid verkregen sediment groter dan normaal, dan worden meer preparaten gemaakt tot een maximum van acht, in het bijzonder in geval van bloedbijmenging. Het resterende deel van het sediment, zo aanwezig, kan ingesloten worden in paraffine voor het maken van coupes. Met opzet werd de beoordeling van de coupes buiten deze studie gelaten, omdat wij onvoldoende ervaring in het beoordelen daarvan hebben.

H HET MAKEN VAN DE PREPARATEN

Met behulp van een platina öse wordt een geringe hoeveelheid sediment genomen en gelijkmatig en dun over vetvrije objectglaasjes uitgestreken. Zo er bloedige partikels in het sediment aanwezig zijn, worden deze apart uitgestreken. De preparaten worden vervolgens korte tijd aan de lucht gedroogd. Deze indroging treedt het eerst op aan de buitenrand. Zodra deze buitenrand droog is en het centrum van het preparaat nog enigszins vochtig, wordt met de fixatie in een mengsel van alcohol-aether begonnen; wij doen dit gedurende 10-15 minuten; langer fixeren schaadt niet. Ter voorkoming van schrompeling der cellen, mag men de preparaten niet te lang laten drogen (*Papanicolaou*).

Na de fixatie worden de preparaten gekleurd volgens *Papanicolaou* in de modificatie, die hij in 1954 publiceerde.

I HET BEOORDELEN VAN DE PREPARATEN

Om ervaring te krijgen op het gebied van de cytologie van de dikke darm maakten wij eerst directe uitstrijkpreparaten van het slijmvlies van operatief — wegens carcinomen — verwijderde delen van die darm. Vervolgens werd bij een aantal patiënten, die geen klachten hadden over de tractus digestivus, en bij wie het onderzoek van de faeces op occult bloed negatief was uitgevallen, of bij patiënten, die spoedig een buikoperatie wegens een buiten het colon gelocaliseerde

afwijking moesten ondergaan, op de bovenbeschreven manier de dikke darm cytologisch onderzocht. Bij de laatstgenoemde groep werd tijdens de operatie het colon door palpatie gecontroleerd. Daarna gingen wij over tot het beoordelen van uitstrijkpreparaten verkregen door het cytologisch onderzoek van patienten met afwijkingen in de dikke darm. Ivenals *Wisseman* c.s. en *Oakland* konden wij constateren, dat de preparaten verkregen door cytologisch onderzoek van gezonde dikke darmen celarm zijn, doch dat daarentegen de preparaten verkregen door cytologisch onderzoek van dikke darmen, waarin ontstekingen, poliepformaties of carcinomen voorkomen, zeer rijk aan cellen zijn. Door dit verschil in celrijkdom is het mogelijk snel te onderkennen of de preparaten afkomstig zijn van gezonde of van zieke darmen.

Achtereenvolgens zal besproken worden

- I de cytologie bij het gezonde colon;
- II de cytologie bij coloncarcinomen;
- III de cytologie bij colonpoliepen,
- IV. de cytologie bij colonontstekingen.

I. DE CYTOLOGIE BIJ HET GEZONDE COLON

Boven is reeds gewezen op het feit, dat deze preparaten celarm zijn. Men kan de volgende soorten cellen waarnemen:

- a de plaveisel-epitheelcel, afkomstig uit de omgeving van de anus. Dit is een grote, meest ruitvormige cel met een lichtblauw, soms rose protoplasma. De kern is relatief klein en rond of ovaal met een veelal onduidelijk reticulair netwerk;
- b de cilindrische of ovale cel, die een blauw protoplasma heeft en een relatief grote ovale kern, waarin een zeer fijn reticulair netwerk is te zien. Dikwijls ook ziet men deze kernen zonder het hen omhullende protoplasma,
- c kleine ronde cellen met een kleine donkere kern, waarin geen structuur meer te herkennen valt. Verondersteld wordt, dat dit slijmbeker-cellen zijn, die de slijmprop verloren hebben. Ook ziet men deze kernen vaak los liggen;

d verder een klein aantal cellen, die door de onderganelysis niet meer te classificeren zijn;

e makrophagen, die zeer sterk kunnen wisselen in grootte en vorm, hetgeen mede afhankelijk is van gefagocyteerde bestanddelen en het voorkomen van vacuolen. Bestaat er geen phagocytose of vacuolen-vorming, dan zijn deze cellen moeilijker te herkennen, meestal ziet men dan matig grote cellen, welker protoplasma een enigszins blauw groene kleur heeft, terwijl de kern kan variëren in grootte en slechts een onduidelijke structuur heeft,

f witte bloedlichaampjes komen soms in zeer kleine hoeveelheden voor, erythrocyten worden niet waargenomen

Behalve bovengenoemde celelementen vindt men in wisselende hoeveelheden staafvormige bacteriën, die in de preparaten een donkerblauwe kleur aannemen

Ook is het mogelijk onverteerde voedselresten, bijvoorbeeld spiervezels, te herkennen. Een enkele maal vindt men ringvormige figuren, waarin geen structuur meer is waar te nemen en die enigszins aan worm eieren doen denken

II DE CYTOLOGIE BIJ COLONCARCINOMEN

Zoals reeds in het literatuuroverzicht is betoogd en ook uit het vervolg nog zal blijken, is een cytologische diagnose — althans wat het coloncarcinoom betreft — niet met zekerheid te stellen. Het is nuttig, dit gebrek aan zekerheid ook tot uiting te brengen in de beoordeling der preparaten en aldus de aandacht van de arts, die bij het stellen van de diagnose gebruik maakt van de cytologie, er op te vestigen, dat de cytologie „slechts een steun bij de diagnose is, en niet de diagnose zelf” (*Mansens*)

Daar dit onderzoek verricht werd met de bedoeling na te gaan, of de cytologie zou kunnen bijdragen tot het opsporen van kwaadaardige gezwellen van de dikke darm, en wij er van overtuigd zijn, dat de coloncytologie geen

zekerheid kan bieden over het al of niet aanwezig zijn van een maligne tumor, hebben wij de volgende formulering opgesteld voor de beoordeling van onze cytologische preparaten:

1. „Waarschijnlijk positief”. Hiermede bedoelen wij, dat voor zover dit cytologisch te beoordelen is, er met grote waarschijnlijkheid een coloncarcinoom aanwezig is.

2. „De preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom”.

Hieronder zal een beschrijving volgen van de criteria, die voor deze twee groepen zijn aangelegd.

3. „Waarschijnlijk negatief”. Hiermede wordt bedoeld, dat geen cellen gevonden werden, die de verdenking voor het bestaan van een carcinoom wettigen, al bewijst het niet voorkomen van dergelijke cellen *niet*, dat er in het cytologisch onderzochte colon inderdaad geen carcinoom aanwezig is (*Boyd, Bohrod e.a.*).

Wij zijn er ons van bewust, dat de bovenstaande beoordeling niet in overeenstemming is met de gangbare opvatting van een groot deel der cytologische onderzoekers. De reden waarom wij desondanks op deze manier onze preparaten beoordelen, moge uit het vervolg blijken.

Tot groep 1 „De waarschijnlijk positieve” worden die preparaten gerekend, waarin gezien werden, groepen van cellen die onderling niet alléén in grootte, maar ook in vorm en kleur, sterk verschillen, waarbij geen polaire rangschikking werd waargenomen en waarbij het bovendien opviel, dat sommige cellen zeer groot waren, terwijl bovendien de kern—cel verhouding ten gunste van de kern verschoven was. Ook zag men dikwijls cellen gedeeltelijk over elkaar heen liggen. De kleurbaarheid van het protoplasma is veelal duidelijk toegenomen; niet zelden worden meerkernige cellen gezien. Soms bestaat er vacuolisatie van het protoplasma, dat vaak een wazige begrenzing heeft (Wyers). Ook komt het voor, dat men de indruk krijgt dat epitheelcellen door epi-

theelcellen gefagocyteerd zijn. — De phagocytose door histiocyten laten wij hier buiten beschouwing.

Evenals bij de cytologische diagnostiek van andere organen — al heeft elk orgaan zijn eigen cytologische eigenaardigheden — vindt men ook bij het colon de belangrijkste anomalieën in de celkern (*Bruinsma, Cowdry, Knappe, Lankester, Lopes Cardozo, Papanicolaou, Wyers*).

De kernen kunnen hoekig worden of langgerekt — *Papanicolaou* noemt dit laatste een belangrijk argument voor het aanwezig zijn van een carcinoom — bovendien nemen de kernen zeer in grootte toe. De kernwand is nog al eens donkerder dan normaal (*Loeb*): de chromatine-structuur wordt donkerder en brokkelig. Ook worden de nucleoli groter en talrijker. Mitosen worden zelden waargenomen.

Nogmaals willen wij er de nadruk op leggen, dat tot deze groep alleen die preparaten gerekend worden, waarin verscheiden groepen van cellen met het bovenbeschreven aspect voorkwamen.

Tot groep 2 „de preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom” worden die preparaten gerekend, waarin apart liggende cellen of losse kernen die aan bovengenoemde criteria voldoen, gezien worden.

In deze preparaten werden de onder groep 1 genoemde celgroepen niet waargenomen. Met opzet staat hier vermeld: verscheiden dergelijke cellen, daar men aan één enkele „maligne” lijkende cel geen betekenis mag hechten. Eveneens werden tot deze groep gerekend, die preparaten, waarin „maligne” cellen gezien werden, waarvan de onderzoeker niet overtuigd was, dat deze afkomstig waren van een colon-carcinoom (voor zover dit cytologisch uit te maken is) maar die mogelijk hun oorsprong vonden in een buiten het colon gelocaliseerd carcinoom, dat door doorgroei in open verbinding stond met het lumen van het colon (*Boyd, Freeman, Lopes Cardozo*).

Tot groep 3 „waarschijnlijk negatief” werden die preparaten gerekend, waarin men noch bovengenoemde celgroepen noch de onder groep 1 en groep 2 genoemde cellen of celkernen in *groter* aantal zag.

III. DE CYTOLOGIE BIJ COLONPOLIEPEN

Alvorens tot een beschrijving van de *cytologie bij poliepen van het colon* over te gaan, is het wenselijk eerst enige opmerkingen over het histologische beeld ervan te maken.

Zoals bekend kan men in de dikke darm zowel poliepen op brede basis als gesteelde poliepen aantreffen. In beide gevallen vertoont het epitheel vooral in de oppervlakkige lagen, in wisselende mate polymorphie. Volgens *Deelman* manifesteert het eerste stadium van poliepvorming, dat beperkt blijft tot een klein gebied, zich tot locale atypie van epitheelcellen, die tot uiting komt in: donker protoplasma, celpolymorphie, kernpolymorphie en celgroei.

Dukes (1926) vond, dat een carcinoom van de dikke darm vaak gepaard gaat met poliep-formaties, meestal multipel, die veelal gelocaliseerd zijn in de omgeving van het carcinoom. Uit deze bevindingen meent *Dukes* de conclusie te kunnen trekken, dat een coloncarcinoom gewoonlijk ontstaat „in a field of predisposed mucosa”. Ook *Willis* is deze mening toegedaan.

Deelman e.a. vestigden er de aandacht op, dat darmpoliepen potentieel maligne gezwollen kunnen zijn, en dat deze kwaadaardige veranderingen zich kunnen manifesteren zowel als plekken in de poliep waar zich de structuur wijzigt, als door infiltratieve en destructieve groei, ook wanneer er geen verdere veranderingen zijn van het atypische poliepepitheel. Nog onlangs (1958) deelden *Grinnel* en *Lane* mede, dat de enige zekere criteria van maligne ontaarding bij een colonpoliep zijn: infiltratie in de muscularis mucosae, in-

groei in venae en metastasering in lymfeklieren. Zij achtten de infiltratie in de muscularis mucosae zeer belangrijk, want naar hun ervaring — gebaseerd op een onderzoek bij 1335 patiënten, bij wie 1856 poliepen gevonden werden — deden zich pas na infiltratieve groei door de muscularis mucosae metastasen voor. Ook onderzochten deze auteurs in hun reeks verscheiden poliepen, die wel op sommige plekken dezelfde morphologische celveranderingen van het epitheel toonden, die ook bij carcinomen worden gezien, doch waarbij geen spoor van dieptegroei werd waargenomen en de muscularis mucosae dus intact was. En hoewel zij veronderstelden, dat deze plekken inderdaad de vroegste vorm van carcinoom zouden kunnen zijn, onthielden zij er zich toch van deze diagnose te stellen, daar zij hiertoe geen voldoende zekerheid meenden te hebben. Tevens wezen zij er op, dat soms serie-coupees van een operatief verwijderde poliep nodig zijn om met zekerheid een carcinoom — de infiltratieve groei! — aan te tonen.

Uit de grote reeksen, die uit Amerikaanse „Cancer Detection Centres” (*Portes c.s., Abbot c.s., Enquist c.s.*) gepubliceerd werden over rectoscopieën verricht bij mensen, die geen klachten over het colon hadden, komt men tot de conclusie, dat in dergelijke gevallen in 5 tot 18,6 pct een of meer poliepen worden gevonden.

Over de kans op maligne onttaarding van colonpoliepen lopen de meningen uiteen; de oorzaak van dit verschil in opvatting is zowel de moeilijkheid om bij een bestaand carcinoom uit te maken of dit carcinoom afkomstig is uit een colonpoliep, als het feit, dat men in het algemeen een poliep, zodra deze gediagnostiseerd is, zo snel mogelijk zal verwijderen.

Een indrukwekkende reeks werd gepubliceerd door *Portes* en *Majarakis* (1957). Zij maakten melding van niet minder dan 50.000 rectoscopieën bij patiënten zonder klachten of verschijnselen, die een colonafwijking deden vermoeden. Bij

7,9 pct van deze patiënten werden poliepen gevonden, hiervan vertonen 0,65 pct dieptegroei. Daarenboven werd in 0,035 pct een carcinoom gevonden, dat niet van een poliep uitging.

Men zou zich van de ontwikkelingsstadia van het coloncarcinoom uit een poliepformatie de volgende voorstelling kunnen maken:

1e stadium. „A field of predisposed mucosae” (*Dukes, Willis*).

2e stadium. Poliepvorming. atypisch epitheel, zonder infiltratieve groei (*Dukes, Willis, Deelman*).

De graad van atypie en polymorphie van de epitheelcellen van poliepen kan zeer sterk wisselen en soms zelfs zodanige vormen aannemen, dat dit epitheel volkomen gelijkt op het epitheel van een coloncarcinoom; men is dan geneigd te spreken van prae-invasieve carcinomata (of „carcinomata in situ”), zoals die elders in het lichaam bekend zijn. In dit stadium is nog geen infiltratieve groei waar te nemen.

3e stadium. Infiltratieve groei, *al of niet* gepaard met een belangrijke graad van atypie van het epitheel.

De overgang van „carcinoma in situ” — voor zover dit bij de colonpoliepen bestaat — naar carcinoom, dat wil zeggen naar een woekering met infiltratieve groei, lijkt aannemelijk, maar bewezen is deze (nog) niet. Wel werd herhaalde malen waargenomen, dat in een en dezelfde poliep naast elkaar extreme celatypie en polymorphie zonder infiltratie en op andere plaatsen met infiltratie (*Gimnel en Lane*) voorkwamen. Men zou kunnen aannemen, dat bij een zekere graad van polymorphie en atypie van de epitheelcellen — welke graad voor iedere poliep of elk poliepgedeelte weer anders zou kunnen zijn — door een ons onbekende oorzaak dieptegroei optreedt.

Het is duidelijk, dat wanneer men, rekening houdend met het bovenstaande, voor het stellen van de diagnose coloncarci-

noom, uitsluitend aangewezen zou zijn op de cytologie, de differentiële diagnose tussen coloncarcinoom en colonpoliep bij een bepaalde graad van atypie van het epitheel der poliep niet meer mogelijk is.

Ook kunnen wij ons voorstellen, dat maligne ontaarding van een poliep cytologisch niet te herkennen zal zijn, wanneer het epitheel niet uitgesproken atypisch is

Hiermede is naar onze mening voldoende met argumenten gestaafd, dat de coloncytologie — wat de carcinoomdiagnostiek betreft — slechts een waarschijnlijkheidsdiagnose kan geven.

Keren wij nu weer terug tot het onderwerp *de cytologie bij de colonpoliepen*. Naar onze mening kan men twee soorten cytologische beelden krijgen. Hoewel de grens tussen beide niet scherp is en uitsluitend berust op de graad van de gevonden atypie der cellen en celgroepen, en de celrijckdom der preparaten, is deze scheiding toch gerechtvaardigd, daar men slechts bij een van deze groepen (hierna onder b genoemd) differentiële-diagnostische moeilijkheden heeft ten opzichte van het carcinoom.

Deze cytologische beelden zijn:

- a. matig celrijke preparaten, waarin men groepjes darmcellen kan vinden, die een lichte graad van atypie en polymorphie tonen, zoals ook *Bader* en *Papanicolaou* (1952) hebben beschreven. Bovendien valt het op, dat de cellen die in genoemde groepjes liggen, dikwijls nog polair zijn gerangschikt. Ook vindt men steeds bloedelementen, in aantal wisselend van gering tot matig. Deze preparaten zouden kunnen wijzen op polypeuze woekeringen met lichte epitheel-anomalieën, zij leveren evenwel geen grote moeilijkheden bij de differentiële diagnose ten opzichte van het coloncarcinoom, daar bij een carcinoom de veranderingen in de epitheelcellen veel duidelijker zijn;
- b. het tweede cytologische beeld dat men bij colonpoliepen

kan waarnemen, is het volgende celrijke preparaten, zowel door darmcellen als door rode en witte bloedcellen. De darmcellen tonen een matige tot ernstige graad van atypie en polymorphie, die zo sterk kan toenemen, dat men in enkele gevallen cytologische beelden krijgt, die identiek zijn aan die, welke men bij het coloncarcinoom opmerkt.

Meestal vindt men de cellen in groepsverband liggen, waarbij soms nog een polaire rangschikking is waar te nemen. Deze polaire rangschikking, welke men bij carcinomen niet vindt, kan echter ook ontbreken.

Wanneer men weet, dat infiltratieve groei in colonpoliepen kan optreden *al of niet* gepaard met een belangrijke graad van atypie van het epitheel (zie boven) en dat het cytologisch oordeel over het al of niet bestaan van een carcinoom uitsluitend berust op de graad van polymorphie en atypie van de in de uitstrijkpreparaten voorkomende epitheelcellen, dan mag men hieruit de conclusie trekken, dat in sommige gevallen de cytologische differentiele diagnose tussen colonpoliep en coloncarcinoom niet mogelijk is.

Ter staving van het bovenstaande verwijzen wij naar de patient, wiens ziektegeschiedenis op blz. 68 vermeld wordt en bij wie histologisch sprake was van ernstige atypie en polymorphie der epitheelcellen, zonder infiltratieve groei, en naar patient nr. 41 (zie aanhangsel) bij wie wij poliepformaties met matige atypie der epitheelcellen vonden, terwijl in één poliep wel, in de andere geen infiltratieve groei werd waargenomen.

Bij de vraag of men de cytologische diagnose „colonpoliep” kan stellen, moet men zich voor ogen houden, dat men deze groepjes darmcellen met lichte tot matige atypie niet uitsluitend bij poliepformaties vindt, ook bij ontstekingen treft men ze aan, zij het dan ook in veel geringer aantal.

Anderzijds is bekend, dat bij bijvoorbeeld langer bestaande colitis ulcerosa pseudo-poliepen kunnen voorkomen. Het is vooral bij poliepen en ontstekingen, dat de cytologische

onderzoeker gaarne een uitgebreide histologische controle zou wensen op zijn bevindingen.

Dit is bij deze ziekten echter niet steeds mogelijk, daar men hier minder snel tot een darmresectie zal overgaan, en een biopsie met behulp van een rectoscopie verricht, niet steeds volledige inlichtingen verschaft.

Dit dwingt ons tot een grotere terughoudendheid bij het trekken van conclusies uit de cytologische bevindingen en weerhoudt ons van de uitspraak, dat men de diagnose „colonpoliep” cytologisch kan stellen. Wel kan men uit het cytologisch preparaat tot de conclusie komen, dat de patiënt, van wie dit afkomstig is, een „niet gezond colon” heeft; soms is de waarschijnlijkheidsdiagnose: poliepen mogelijk.

IV. DE CYTOLOGIE BIJ COLONONTSTEKINGEN

Ook onder invloed van ontstekingen kunnen epitheelcellen veranderingen tonen en wel polymorphie, hyperchromasie, cel- en kernvergroting. Uiteraard zal men deze celatypieën ook in de cytologische preparaten terugvinden.

Hetgeen ons bij ontstekingen het meeste treft is de zeer grote celrijkdom van de preparaten; deze berust voornamelijk op een toeneming van witte bloedcellen; ook het aantal erythrocyten en normale darmcellen draagt echter in niet onbelangrijke mate tot deze celrijkdom bij. Een cytologische differentieële diagnose tussen de verschillende soorten van darmontsteking, die wij onderzochten — die beperkt bleven tot colitis ulcerosa, diverticulitis en amoebendysenterie — was niet mogelijk. Wel viel het ons op bij één patiënte, die leed aan de ziekte van *Crohn*, welke gelocaliseerd was in de laatste ileum-lis en het coecum, dat de grote celrijkdom in de preparaten voornamelijk te wijten was aan een zeer grote toeneming van lymphocyten. Wij waren echter niet in staat op deze wijze meer patiënten die aan dezelfde ziekte leden te onderzoeken. Evenals *Galambos* c.s. (1956) vonden ook wij bij colitis

ulcerosa opvallend grote cellen met een vergroting van cel en kern. De cellen waren bleek van kleur, met een fijn reticulair netwerk in de kern. Dit fijne reticulaire netwerk kan zó toenemen in intensiteit, dat het lijkt alsof de gehele kern een fijne punctering bezit. Bovendien ziet men soms ook cellen, die te groot zijn, zowel wat de cel als de kern betreft, waarvan de kern bovendien een brokkeliger chromatine-structuur bezit en enkele opvallend donkere nucleoli. Ook vindt men soms groepen van deze cellen bij elkaar liggen, deze tonen echter meestal niet de mate van atypie, die bij het carcinoom is te zien. Toch kan de differentiële diagnose soms zeer moeilijk of zelfs onmogelijk zijn. Eenmaal vonden wij bij een patiënte, die aan een amoebendysenterie leed, de cytologische preparaten ten onrechte verdacht voor het bestaan van een coloncarcinoom (zie blz. 69).

Evenals *Galambos* en medewerkers zijn wij van mening, dat men bij een ontsteking niet moet afgaan op een slechts éénmaal verricht cytologisch onderzoek, maar dat men moet trachten de ontsteking te genezen of althans in een rustiger phase te brengen; hierna moet men het cytologisch onderzoek herhalen. In het volgende hoofdstuk, waarin de resultaten van ons eigen onderzoek medegedeeld zullen worden, zullen wij hierop terugkomen.

HOOFDSTUK III

DE RESULTATEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK

De resultaten van het cytologisch onderzoek zullen verdeeld worden in verschillende groepen, al naar gelang de cytologische diagnose histologisch of op andere wijze kon worden gecontroleerd.

Wij hebben de door ons onderzochte patiënten als volgt ingedeeld:

- A. Patiënten, bij wie de cytologische diagnose coloncarcinoom pathologisch-anatomisch bevestigd kon worden.
- B. Patiënten, bij wie de klinische diagnose coloncarcinoom niet pathologisch-anatomisch bevestigd kon worden.
- C. Patiënten, bij wie op uitsluitend cytologische overwegingen een coloncarcinoom werd vermoed; naderhand bleek inderdaad een coloncarcinoom aanwezig te zijn.
- D. Patiënten, bij wie op klinische gronden een coloncarcinoom werd vermoed, dat echter niet aanwezig bleek te zijn. Deze groep is weer onderverdeeld volgens de resultaten van het cytologisch onderzoek.
- E. Een varia-groep. Deze wordt onderverdeeld in:
 - a. onderzoeken verricht om ervaring in de coloncytologie te verkrijgen;
 - b. cytologische onderzoeken tot het stellen van de diagnose.

Wij zullen thans deze groepen achtereenvolgens bespreken.

A DE PATHOLOGISCH-ANATOMISCH VASTGESTELDE COLONCARCINOMEN

Deze groep omvat 50 patiënten. De klinische gegevens over deze zieken staan vermeld in het aanhangsel. In dit hoofdstuk zal, waar nodig, onder het nummer van de onderhavige patiënt, naar die gegevens worden verwezen.

Bij 47 patienten kon pathologisch-anatomisch de diagnose coloncarcinoom hetzij bevestigd of gesteld worden binnen 2 maanden na de uitvoering van het cytologische onderzoek. Het was mogelijk deze diagnose te stellen op materiaal verkregen door:

- a. proefexcisie uitgevoerd tijdens een rectoscopie: 20 maal;
- b. resectie van een deel van het colon: 21 maal;
- c. verwijdering van lymfeklieren, die metastasen bevatten, wanneer tijdens de buikoperatie bleek, dat de tumor gelocaliseerd in het colon, niet meer te receseren was: 4 maal;
- d. obductie: 2 maal.

Wij menen dat het verantwoord is, dat we hier nog drie patienten aan toe voegen. Bij twee van dezen (nr. 1 en 25) was de pathologisch-anatomische diagnose: carcinoma reeds eerder gesteld. Bij de opneming in het ziekenhuis, waar colonspoeling kon worden verricht, was er sprake van een recidief. Uit de klinische gegevens bleek, dat een therapeutische of palliatieve ingreep hier geen succes meer zou kunnen hebben. De derde patiënte (nr. 40) leed aan een inoperabel carcinoom van het colon transversum, zoals bleek bij de laparotomie, waarbij talrijke metastasen werden gevonden. Er werd een lymfeklier verwijderd voor onderzoek; deze bleek geen carcinoom-metastasen te bevatten. Twee maanden na de operatie overleed patiente tengevolge van uitgebreide metastasering. Obductie was niet mogelijk. De cytologische beoordeling had geluid: „waarschijnlijk negatief”.

Wanneer men aanneemt, dat de grens tussen rectum en sigmoid op 16 cm van de anus loopt, waren de genoemde 50 carcinomen als volgt in de dikke darm gelocaliseerd

rectum: 23 patiënten

sigmoid 7 patiënten

colon descendens 6 patiënten

colon transversum: 4 patiënten

flexura hepatica: 1 patiënt

colon ascendens: 2 patiënten

coecum: 7 patiënten.

Al deze carcinomen bleken histologisch adeno carcinomata te zijn.

De uitkomsten van het cytologisch onderzoek waren als volgt:

- a „waarschijnlijk positief”: 41 patiënten.
- b „het preparaat bevat verscheidene cellen, die de verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom”: 5 patiënten,
- c. „waarschijnlijk negatief”: 4 patiënten.

Bij 5 patiënten waren wij in staat het cytologisch onderzoek te herhalen; wij wensten dit te doen daar de resultaten der andere onderzoekingen niet overeenstemden met onze bevindingen, die als „waarschijnlijk positief” beoordeeld werden. Het was echter niet steeds mogelijk in dergelijke gevallen het cytologisch onderzoek te herhalen

In drie van deze gevallen was het resultaat van het herhaalde onderzoek hetzelfde als van het oorspronkelijke (nr. 37, 32, 6); bij de vierde patiënt (nr. 31) kon op het tweede cytologische onderzoek slechts de diagnose „waarschijnlijk negatief” worden gesteld — zoals later bleek echter ten onrechte. Bij de 5e patiënte (nr. 33) mislukte het tweede cytologische onderzoek om technische redenen. Het eerste was als „verdacht” gekwalificeerd; deze verdenking werd aanvankelijk niet bevestigd door de röntgenfoto's. Dit mislukte cytologi-

sche onderzoek werd niet opgenomen in de hierna volgende reeks.

In totaal verrichtten wij bij deze 50 patiënten, die aan een coloncarcinoom leden, 54 maal een cytologisch onderzoek, het mislukte onderzoek niet medegerekend.

Het bij 4 patiënten herhaalde cytologische onderzoek, dat in eerste instantie als „waarschijnlijk positief” werd beoordeeld, stelt ons voor enige problemen:

a. wanneer zowel het eerste als het tweede cytologische onderzoek als „waarschijnlijk positief” beoordeeld werd, is het niet juist beide beoordelingen in het eindoordeel over het cytologische onderzoek op te nemen, daar hierdoor de mogelijkheid zou kunnen ontstaan, dat bij een bepaalde reeks gunstiger getallen zouden worden verkregen door het onderzoek een of meermalen over te doen;

b. wanneer het eerste cytologische onderzoek als „waarschijnlijk positief” en het tweede als „waarschijnlijk negatief” beoordeeld moet worden, en men niet in staat is het onderzoek nogmaals te herhalen, doet zich de vraag voor: „wat is de uiteindelijke cytologische diagnose bij deze patiënt?”

Wij zijn van mening, dat deze diagnose in dit geval toch „waarschijnlijk positief” moet luiden. Hier is weer een vergelijking mogelijk met het vinden van tuberkelbacillen in een Ziehl-Nielsen preparaat. Ook hier zal men de diagnose tuberculose niet verwerpen, als men bij het eerste sputum-onderzoek wél, bij het tweede sputum-onderzoek echter geen tuberkelbacillen heeft gevonden.

Wij zijn dan ook van mening, dat de uiteindelijke cytologische diagnose bij een patient, bij wie men bij twee cytologische onderzoeken een verschillende uitkomst heeft verkregen (namelijk „waarschijnlijk positief” en „waarschijnlijk negatief”) toch als „waarschijnlijk positief” gekwalificeerd moet worden.

Door bovenstaande overwegingen voelen wij ons gerechtigd

de bij deze 4 patiënten verrichte herhaling van het onderzoek buiten beschouwing te laten, te meer daar deze geen wezenlijke verandering brengt in ons eindoordeel: dat wij op cytologische overwegingen in 92 pct der histologisch gecontroleerde gevallen terecht het vermoeden hebben uitgesproken dat een coloncarcinoom bestond.

Om een inzicht te verkrijgen in de waarde, die de coloncytologie heeft voor het herkennen van coloncarcinoom is een vergelijking van de resultaten der cytologie met die van de rectoscopie en colon-inloop-foto's belangrijk. Genoemde onderzoeken moeten echter ongeveer te zelfder tijd worden uitgevoerd, zodat de omstandigheden waaronder zij worden gedaan vergelijkbaar zijn; wat de rectoscopie betreft is bovendien nog nodig dat de afwijkingen gelocaliseerd zijn binnen het bereik van de rectoscoop.

Gezien de langzame groei der colontumoren namen wij als tijdlimiet aan een maand vóór of na de uitvoering van de colonspoeling. Alléén die onderzoeken, die binnen genoemd tijdstip zijn verricht, zullen hieronder worden vermeld.

Uitgebreidere gegevens staan vermeld in het aanhangsel. Daar de localisatie van de darmtumoren zijn eigen diagnostische mogelijkheden en moeilijkheden heeft, zullen wij onze uitkomsten, ingedeeld naar de localisatie, bespreken.

I. *Rectumcarcinoom* (23 patiënten).

In totaal verrichtten wij bij deze 23 patiënten 24 maal een cytologisch onderzoek; bij één patiënt werd het onderzoek herhaald, omdat de diagnose, die gesteld was op materiaal verkregen door proefexcisie, niet in overeenstemming was met onze cytologische diagnose. Deze laatste luidde „waarschijnlijk positief”. Ook op het tweede cytologische onderzoek meenden wij tot deze diagnose te moeten komen (patiënt nr. 6).

SCHEMA I

Aantal patiënten met een Rectum carcinoom 23 Hiervan werden on- derzocht	Aantal onderzoekingen	Macroscopisch oordeel tijdens rectoscopie		Histologisch oordeel over door proefexcisie verkregen weefsel			Cytologisch of Röntgenolo- gisch oordeel		
		suspect voor C A	normaal	pos	verdacht	neg	waar schijnlijk positief	ver- dacht	waar schijnlijk negatief
Cytologisch 23	24						23 ×	—	1 pat (nr 2)
Rectoscopisch 22	25	22 pat	—	18 pat	1 pat	6 ×			
Röntgenologisch 6	7						3 pat	—	4 × (2 × bij nr 8)

SCHEMA II

Aantal patiënten met een Sigmoid- carcinoom 7 Hiervan werden on- derzocht	Aantal onder- zoekingen	Laesie binnen be- reik van rectoscoop	Macroscopisch oordeel tijdens rectoscopie		Histologisch oordeel over door proefexcisie verkregen weefsel			Cytologisch of Röntgenolo- gisch oordeel		
			suspect voor C A	normaal	pos	verdacht	neg	waar schijnlijk positief	ver- dacht	waar schijnlijk negatief
Cytologisch 7	7							7 pat	—	—
Rectoscopisch 6	6	4 pat	3 pat	1 pat (nr 24)	2 pat (nr 26, 28)	—	1 pat (nr 27)			
Röntgenologisch 5	5							3 pat (nr 28 29 30)	—	2 pat (nr 24, 26)

leden, werd binnen een maand voor of na het cytologisch onderzoek 7 maal een colon-inloop-foto gemaakt. Op 3 onderzoeken bij 3 patiënten werd de juiste diagnose gesteld; bij de resterende 3 patiënten werd 4 maal een röntgenonderzoek van het colon verricht; hierbij werden geen afwijkingen gevonden. Het bij één patiënte (nr. 8) herhaalde onderzoek liet beide keren geen röntgenologische afwijkingen zien.

Wanneer het carcinoom gemakkelijk te bereiken is voor de toucherende vinger, is het zeer goed mogelijk met behulp van deze vinger een direct uitstrijkpreparaat te maken van het oppervlak van de tumor.

Wij waren in staat aldus bij 4 patiënten cytologisch een rectumcarcinoom te vermoeden. Zij vallen echter buiten dit onderzoek.

Schematisch staan de gegevens over de patiënten met rectumcarcinoom in schema I, blz. 56 weergegeven.

II *Sigmoid-carcinoom* (7 patiënten).

De klinische gegevens over deze patiënten staan in het aanhangsel vermeld onder de nummers 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30. Deze 7 patiënten werden ieder eenmaal cytologisch onderzocht.

In alle gevallen werd de cytologische diagnose gesteld op „waarschijnlijk positief“.

Bij twee patiënten werd geen rectoscopie verricht; van één van hen was reeds bekend, dat hij aan een inoperabel carcinoom van het sigmoid leed (nr. 25), bij de tweede lag de tumor, blijkens de colon-inloop-foto, buiten het bereik van de rectoscoop (nr. 30). Bij een derde patiënt (nr. 29) mislukte de rectoscopie 2 maal. Practische betekenis had dit niet, daar blijkens de later gemaakte colon-inloop-foto ook deze tumor buiten het bereik van de rectoscoop was gelegen. In de resterende vier gevallen lag de tumor binnen het bereik van de rectoscoop. Bij de eerste patiënte (nr. 24) werden met

behulp van dit instrument geen afwijkingen gezien, de colon inloop foto mislukte, waarschijnlijk door incontinentie, en de colonfoto (contrastmiddel per os) toonde alleen uitgebreide diverticulosis van het colon descendens en het sigmoid. Het cytologisch onderzoek wees echter in de richting van maligniteit.

Bij deze patiënte werd een proeflaparotomie verricht, waarbij een carcinoom van het sigmoid werd gevonden. Bij een tweede patiënt, die reeds eerder geopereerd werd wegens een sigmoid carcinoom, was het door spasmen slechts mogelijk de rectoscoop in te brengen tot 13 cm. Een colon-inloop-foto werd niet meer verricht, bij obductie bleek een recidief in de anastomosenaad te bestaan.

Schematisch staan de gegevens over de patiënten met sigmoid-carcinoom in schema II, blz. 56 weergegeven.

III *Carcinoom van het colon descendens* (6 patiënten)

De klinische gegevens over deze patiënten staan in het aanhangsel onder de nummers 31, 32, 33, 34, 35 en 36. Bij deze 6 patiënten werd 9 maal een *cytologisch* onderzoek ingesteld. Bij drie patiënten werd het onderzoek herhaald, daar de cytologische diagnose niet overeenstemde met de klinische. De resultaten van het eerste cytologische onderzoek bij deze patiënten waren:

- | | |
|--|------------|
| a „waarschijnlijk positief” | 3 gevallen |
| b „de preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken, van een carcinoom afkomstig te zijn” | 2 gevallen |
| c „waarschijnlijk negatief” (nr. 35) | 1 geval |

Bij 2 patiënten (nr. 31 en 32), over wie reeds als oordeel „waarschijnlijk positief” was uitgesproken, werd het onderzoek om reeds eerder vermelde reden herhaald. Het oordeel over het tweede cytologisch onderzoek luidde één „waar-

schijnlijk positief" (nr. 32), één „waarschijnlijk negatief" (nr. 31). Bij de derde patiënte (nr. 33), bij wie op het eerste cytologische onderzoek de verdenking voor het aanwezig zijn van een carcinoom kon worden uitgesproken, mislukte het tweede cytologisch onderzoek door een foute techniek.

SCHEMA III

Aantal patiënten met een carcinoom van het colon descendens 6 Hiervan werden onderzocht	Aantal onderzoeken	Cytologisch of Röntgenologisch oordeel		
		waarschijnlijk positief	„verdacht"	waarschijnlijk negatief
Cytologisch 6	8	4 × (nr 31, 36 en 2 × bij 32)	2 pat (nr 33, 34)	2 × (bij nr 35 en 2e onderzoek bij nr 31)
Röntgenologisch 5	6	3 × (nr 34, 35 en 2e onderzoek bij nr 33)	—	3 × (nr 31, 32, 33)

De uitkomsten van het *röntgenologisch* onderzoek waren als volgt: bij drie patiënten werden op de foto's afwijkingen gezien, die pleitten voor het bestaan van een carcinoom; bij één van deze drie patiënten werd een maand vóór het cytologische onderzoek elders een colon-inloop-foto gemaakt, waarop geen afwijkingen werden gezien. Bij twee patiënten werden geen voor carcinoom verdachte afwijkingen waargenomen, één van hen leed echter aan een uitgebreide polyposis coli, die zowel rectoscopisch als röntgenologisch geconstateerd was (nr. 31). Bij één patiënte (nr. 36) werd geen colon-inloop-foto gemaakt.

IV. *Carcinoom van het colon transversum* (4 patiënten).

De klinische gegevens over deze patiënten staan in het ahangsel vermeld onder de nummers 37, 38, 39 en 40. Bij deze 4 patiënten werd 5 maal een cytologisch onderzoek gedaan.

Bij één patiënt werd de spoeling tweemaal verricht, omdat de eerste macroscopisch verontreinigd was. Toch kon op beide cytologische onderzoeken de diagnose „waarschijnlijk positief” gesteld worden (patiënt nr. 37). Bij één patiënte kon slechts het oordeel „waarschijnlijk negatief” uitgesproken worden; deze preparaten bevatten zeer veel verontreinigingen (nr. 40). Van de twee overige patiënten was het cytologische oordeel over de éne patiënt (nr. 39) „waarschijnlijk positief”, over de andere (nr. 38) „verdacht”.

De colon-inloop-foto's, die bij deze 4 patiënten gemaakt werden, vertoonden alle beelden, die verdacht waren voor carcinoom.

SCHEMA IV

Aantal patiënten met een carcinoom van het colon transversum: 4 Hiervan werden onderzocht:	Aantal onderzoeken	Cytologisch of Röntgenologisch oordeel		
		waarschijnlijk positief	„verdacht”	waarschijnlijk negatief
Cytologisch: 4	5	3 × (2 × bij nr. 37)	1 pat.	1 pat. (nr. 40)
Röntgenologisch: 4	4	4 pat.	—	—

V. *Carcinoom van de flexura hepatica* (1 patiënt).

De klinische gegevens worden in het aanhangsel onder nr. 41 vermeld. Bij deze patiënt bleken tegelijkertijd aanwezig te zijn:

- een rectumcarcinoom op 5 cm van de anus, waarschijnlijk ontstaan uit een poliep;
- op 15 en 15,5 cm van de anus 2 poliepen, waarvan het epitheel dezelfde graad van atypie en polymorphie toonde, als het onder a genoemde carcinoom, echter (nog?) zonder infiltratieve groei;

c in de flexura hepatica drie poliepen, waarvan één, een ulcererend oppervlak had. Deze laatste bleek een adeno-carcinoma te zijn.

Bij de uitvoering van de spoeling werd de rectumcanule opgevoerd tot 15 cm, dus voorbij de eerste laesie, waarvan door middel van proefexcisie inmiddels bekend was, dat daar sprake was van een adeno-carcinoom, het oordeel over de proefexcisie van beide laesies op 15 cm luidde: benigne poliep.

Op de colon inloop-foto werd een constante opheldering in de flexura hepatica duidelijk, die misschien op een poliep zou kunnen berusten.

Zoals wij boven reeds hebben medegedeeld werd de rectumcanule opgevoerd tot 15 cm, dus voorbij het rectumcarcinoom, in de hoop dat wij aldus uitsluitend materiaal zouden verkrijgen van de laesies, die hoger waren gelocaliseerd dan 15 cm boven de anus.

Het oordeel over deze spoeling luidde: „in de preparaten werden verscheiden cellen gezien, die de verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom.”

Hoewel het zeer goed mogelijk is, dat de waargenomen „suspecte” cellen inderdaad afkomstig waren van het in de flexura hepatica gelocaliseerde carcinoom, zijn hier toch enige bezwaren tegen aan te voeren. Deze bezwaren zijn: a) het inbrengen van de rectumcanule heeft cellen van het rectumcarcinoom mee naar boven gevoerd, b) de contraperistaltiek heeft deze cellen van het rectumcarcinoom omhoog gevoerd (*Vink*).

Deze, op de een of de andere wijze naar boven gevoerde cellen van het rectumcarcinoom, geraakten in de spoelvloeistof.

Bij deze patient werd een rectum-amputatie en een resectie van de flexura hepatica, met aangrenzende delen van de dikke darm verricht. Bij histologisch onderzoek na de operatie bleken de reeds vermelde afwijkingen in rectum en flexura hepatica te bestaan.

VI. *Carcinoom van het colon ascendens* (2 patiënten).

De klinische gegevens werden in het aanhangsel onder de nummers 42 en 43 vermeld. Zowel cytologisch als röntgenologisch werd hier het oordeel: „waarschijnlijk positief” uitgesproken.

VII. *Carcinoom van het coecum* (7 patiënten).

De klinische gegevens worden in het aanhangsel vermeld onder de nummers 44, 45, 46, 47, 48, 49 en 50. Bij ieder van deze 7 patiënten werd éénmaal een cytologisch onderzoek verricht. De resultaten waren:

- a. „waarschijnlijk positief” 5 patiënten
- b. „de preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken, van een carcinoom afkomstig te zijn” (nr. 45) 1 patiënt
- c. „waarschijnlijk negatief” (nr. 47) 1 patiënt

SCHEMA V

Aantal patiënten met een carcinoom van het coecum: 7	Aantal onderzoeken	Cytologisch of Röntgenologisch oordeel		
		waarschijnlijk positief	„verdacht”	waarschijnlijk negatief
Hier van werden onderzocht				
Cytologisch 7	7	5 pat.	1 pat. (nr. 45)	1 pat. (nr. 47)
Röntgenologisch. 7	7	5 pat.	1 pat. (nr. 44)	1 pat. (nr. 45)

Röntgenologisch werd in 5 gevallen de juiste diagnose gesteld, 1 geval werd als verdacht gekwalificeerd (nr. 44) en bij een patiënte (nr. 45) werden geen duidelijke afwijkingen gezien. De positieve uitkomsten van de röntgenologie en de cytologie waren niet in alle gevallen gelijk, maar door beide onderzoe-

kingsmethoden te combineren kon steeds de juiste diagnose worden gesteld (zie schema V).

Wanneer men bij de 50 carcinoompatienten de resultaten van de rectoscopische en röntgenologische onderzoeken, die ongeveer gelijktijdig (zie boven) met het cytologisch onderzoek werden verricht, wil vergelijken met de gegevens van het cytologisch onderzoek, kan men onderstaande schemata raadplegen.

SCHEMA VI

Aantal patienten met een coloncarcinoom gelocaliseerd binnen het bereik van de rectoscoop 28 Hiervan werden onderzocht	Aantal onderzoeken	Macroscopisch oordeel tijdens rectoscopie		Histologisch oordeel over door proctexisie verkregen weefsel			Cytologisch of Röntgenologisch oordeel		
		suspect voor CA	normaal	pos	verdacht	neg	waarschijnlijk positief	„verdacht“	waarschijnlijk negatief
Cytologisch 28	29						28 X	—	1 pat (nr 2)
Rectoscopisch 26	29	25 pat	1 pat	20 pat	1 pat	7 X			
Röntgenologisch 9	10						4 pat	—	6 X

SCHEMA VII

Aantal patienten met een coloncarcinoom gelocaliseerd buiten het bereik van de rectoscoop 22 Hiervan werden onderzocht	Aantal onderzoeken	Cytologisch of Röntgenologisch oordeel			Percentage juiste diagnosen per patient berekend
		waarschijnlijk positief	„verdacht“	waarschijnlijk negatief	
Cytologisch 22	25	16 X	5 X	4 X	86,3 %
Röntgenologisch 21	22	16 X	1 X	5 X	77,3 %

SCHEMA VIII

Patienten met een coloncarcinoom, die zowel Röntgenologisch als Cytologisch werden onderzocht	Aantal onderzoeken	Cytologisch of Röntgenologisch oordeel			Percentage juiste diagnosen per patient berekend
		waarschijnlijk positief	„verdacht“	waarschijnlijk negatief	
Cytologisch 30	34	25 X	5 X	4 X	90 %
Röntgenologisch 30	32	20 X	1 X	11 X	70 %

SCHEMA IX

Rectoscopische, röntgenologische en cytologische gegevens van 28 histologisch geverifieerde coloncarinomen, gelocaliseerd binnen het bereik van de rectoscoop.

nr. pat.	localisatie van de tumor	Rectoscopie					Colon-inloop-foto			Cytologie		
		recto- scopie ver- richt	tumor waar- ge- nomen	Histologisch oordeel over proefexcisie			onder- zoek ver- richt	waar- schijn- lijk pos.	neg.	waar- schijn- lijk pos.	„ver- dacht”	waar- schijn- lijk neg.
1	rectum	neen					neen			+	—	—
2	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			—	—	+
3	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
4	rectum	ja (2 ×)	ja (2 ×)	+	—	—	neen			+	—	—
5	rectum	ja	ja	—	—	+	ja	+	—	+	—	—
6	rectum	ja (3 ×)	ja (3 ×)	+	—	—	ja	—	+	+	—	—
7	rectum	ja	ja	—	+	—	ja	+	—	+	—	—
8	rectum	ja	ja	+	—	—	ja (2 ×)	—	+	+	—	—
9	rectum	ja	ja	+	—	—	ja	+	—	+	—	—
10	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
11	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
12	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
13	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
14	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
15	rectum	ja	ja	—	—	+	neen			+	—	—
16	rectum	ja	ja	—	—	+	neen			+	—	—
17	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
18	rectum	ja	ja	+	—	—	ja	—	+	+	—	—
19	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
20	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
21	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
22	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
23	rectum	ja	ja	+	—	—	neen			+	—	—
24	sigmoïd	ja	neen				ja	—	+	+	—	—
25	sigmoïd	neen					neen			+	—	—
26	sigmoïd	ja	ja	+	—	—	ja	—	+	+	—	—
27	sigmoïd	ja	dub.	—	—	+	neen			+	—	—
28	sigmoïd	ja	ja	+	—	—	ja	+	—	+	—	—

Röntgenologische en cytologische gegevens van 22 histologisch geverifieerde coloncarcinomen, gelocaliseerd buiten het bereik van de rectoscoop.

nr. pat.	localisatie van de tumor	Colon-inloop-foto				Cytologie		
		onderzoek verricht	wschl. pos.	verdacht	neg.	wschl. pos.	„verdacht”	wschl neg.
29	sigmoïd	ja	+	—	—	+	—	—
30	sigmoïd	ja	+	—	—	+	—	—
31	descendens	ja	—	—	+	+	—	+
32	descendens	ja	—	—	+	+	—	(1 ×)
33	descendens	ja (2 ×)	+	—	+	(1 ×) (2 ×) —	+	—
34	descendens	ja	+	—	—	—	+	—
35	descendens	ja	+	—	—	—	—	+
36	descendens	neen	—	—	—	+	—	—
37	transversum	ja	+	—	—	+	—	—
38	transversum	ja	+	—	—	(2 ×) —	+	—
39	transversum	ja	+	—	—	+	—	—
40	transversum	ja	+	—	—	—	—	+
41	flex. hepatica + rectum	ja	—	—	+	—	+	—
42	ascendens	ja	+	—	—	+	—	—
43	ascendens	ja	+	—	—	+	—	—
44	coecum	ja	—	+	—	+	—	—
45	coecum	ja	—	—	+	—	+	—
46	coecum	ja	+	—	—	+	—	—
47	coecum	ja	+	—	—	—	—	+
48	coecum	ja	+	—	—	+	—	—
49	coecum	ja	+	—	—	+	—	—
50	coecum	ja	+	—	—	+	—	—

Uitgebreide gegevens over deze patiënten staan vermeld in het aanhangsel (blz. 96).

B PATIËNTEN BIJ WIE DE KLINISCHE DIAGNOSE COLONCARCINOOM NIET PATHOLOGISCH ANATOMISCH BEVESTIGD KON WORDEN (3 PATIËNTEN)

Bij deze patiënten was zowel de uitkomst van het klinische als die van het cytologische onderzoek „waarschijnlijk positief” voor het bestaan van een carcinoom. Twee patiënten weigerden de hun aangeraden operatie. Eén van deze beiden is inmiddels overleden. Obductie was niet mogelijk. Het ziektebeloop van de tweede hebben we niet kunnen nagaan.

De derde patient was bij opneming in zeer slechte conditie, bovendien waren er klinische argumenten voor het bestaan van metastasen, stenoseverschijnselen waren niet aanwezig. Besloten werd deze patient niet meer te opereren. Deze zieke is inmiddels overleden, obductie was niet mogelijk. De resultaten van het bij deze patiënten verrichte cytologische onderzoek werden niet in onze reeks opgenomen, daar een histologische controle ontbreekt.

C PATIËNTEN BIJ WIE OP UITSLUITEND CYTOLOGISCHE OVERWEGINGEN EEN COLONCARCINOOM WERD VERMOED, GERUIME TIJD LATER BLEEK DIT CARCINOOM AANWEZIG TE ZIJN (2 PATIËNTEN)

Bij deze patiënten werden in de preparaten verscheidene cellen gevonden, die de verdenking wekten van een carcinoom afkomstig te zijn. Bij deze beide zieken werd 11 maanden na het cytologisch onderzoek histologisch een rectumcarcinoom vastgesteld. Deze bevinding is belangwekkend genoeg om er hier nader op in te gaan.

De eerste patiente was een huisvrouw die bij opneming 61 jaar was, zij had toen sinds 4 maanden klachten over bloedverlies bij de defaecatie, bovendien klaagde zij sinds enkele weken over een continu aanwezige pijn rechts onder in de buik gelocaliseerd knagend van karakter. Zij had geen verandering in de defaecatie gewoonte bemerkt, ook was zij niet vermagerd. Bij onderzoek van het abdomen en bij toucher werden geen afwijkingen gevonden. Met de faeces werd bij perioden bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 80 pct en bleef op hetzelfde niveau. De eerste rectoscopie bracht een verdachte plek aan het licht op 10 cm. Proctofixis proctitis.

Cytologische diagnose: „in de preparaten werden verscheiden cellen gevonden, die de verdenking wekken van een carcinoom afkomstig te zijn”.

Bij een tweede rectoscopie werd de bovengenoemde verdachte plek niet meer teruggevonden. Een colon-inloop-foto liet geen afwijkingen zien. Er waren geen aanknopingspunten voor het bestaan van een tumor buiten het colon. Patiënte werd ontslagen, maar bleef onder polyclinische controle. In verband met het feit, dat de klachten onveranderd bleven bestaan, werden 2 en 5 maanden na haar ontslag de colon-inloop-foto's herhaald. Ook nu waren geen afwijkingen zichtbaar. Patiënte onttrok zich aan de controle, doch kwam 5 maanden later wegens toenemen van het bloedverlies bij de faeces weer terug; nu bleek ook een verandering in de defaecatie-gewoonte te zijn opgetreden, namelijk sinds 4 maanden toenemende obstipatie. Bovendien was patiënte bij goede eetlust vermagerd. Zij had nog steeds pijn. Bij rectoscopie werd op 10 cm een tumor gezien, proefexcisie adeno-carcinoma recti. Patiënte werd geopereerd. Tijdens de tweede opname werd patiënte niet cytologisch onderzocht.

De tweede patiënt was een 75-jarige man, die sinds 2 jaar klachten had over veranderde defaecatie-gewoonte, namelijk diarrhoe, afgewisseld met obstipatie. Eenmaal had patiënt, die meestal niet op het aspect van de ontlasting lette, bloed bij de faeces gezien. Hij was vermagerd bij goede eetlust, maar woog desondanks nog 240 pond. Bij onderzoek van het abdomen en bij toucher werden geen afwijkingen gevonden. Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 80 pct. Rectoscopie: op 15 cm werd een polypeuze woekering gezien. Proefexcisie, sterk atypisch epitheel, dieptegroei werd nog niet aangetoond. Colon-inloop-foto: hobbelige uitsparing aan de voorzijde van de ampulla recti, waarschijnlijk op een neoplasma berustend.

Cytologische diagnose: „de preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken van een carcinoom afkomstig te zijn”.

Patiënt weigerde operatie. Elf maanden later werd hij opgenomen met een hevige bloeding uit de anus. Er werd rectumamputatie verricht en in het operatiepreparaat bleek histologisch een adeno-carcinoma recti aanwezig te zijn.

Het is waarschijnlijk dat beide patiënten tijdens de eerste opname reeds een carcinoom hadden. Te bewijzen is dit echter niet. Daar er toen ter tijd geen histologische bevestiging was van de cytologische verdenking, namen wij deze twee gevallen niet in onze reeks op, hoewel het beloop van de ziekte waarschijnlijk maakte, dat de cytologische verdenking terecht werd uitgesproken.

D. PATIËNTEN, BIJ WIE OP KLINISCHE GRONDEN EEN COLON-CARCINOOM VERMOED WERD, DAT ECHTER BLEEK NIET AANWEZIG TE ZIJN (31 + 2 PATIËNTEN).

In deze groep worden 33 patiënten ondergebracht, die in totaal 48 maal cytologisch werden onderzocht. Twee van deze patiënten (nr. 31 en nr. 32) hadden reeds een colonresectie ondergaan wegens een coloncarcinoom. Daar wij in staat waren geweest deze twee patiënten ook vóór die operatie cytologisch te onderzoeken, staan zij eveneens vermeld onder groep A (blz. 51), waar de gegevens over de histologisch gecontroleerde coloncarcinomen zijn medegedeeld. Een coloncarcinoom kon bij deze groep uitgesloten worden door:

1. colonresectie en microscopisch onderzoek van het geresecteerde deel: 9 patiënten;
2. obductie: 9 patiënten;
3. proeflaparotomie: 9 patiënten.

Bij twee andere patiënten kon tijdens de proeflaparotomie niet met zekerheid worden uitgemaakt, of het aanwezige carcinoom inderdaad buiten het colon gelocaliseerd was; wij vermelden de gegevens over deze patiënten op blz. 73. Daar het niet mogelijk was deze twee patiënten voldoende te controleren, zullen wij de gegevens over hen niet in ons eindoordeel opnemen;

4. exstirpatie van poliepen: 6 patiënten.

De gegevens over de patiënten uit groep D zullen worden ingedeeld naar de bevindingen van het bij deze patiënten verrichte cytologisch onderzoek.

a. „Waarschijnlijk positief” (1 patiënt).

Deze diagnose werd bij één patiënt 2 maal ten onrechte gesteld. Deze zieke leed aan een uitgebreide polyposis coli. Zowel het rectoscopisch als het röntgenologisch onderzoek waren verdacht voor het bovendien voorkomen van een coloncarcinoom. Patiënt onderging een totale colectomie. Post-ope-

ratief bleek het gehele colon bezaaid te zijn met poliepen van verschillende grootte. In het rectum was een zeer grote poliep, waarvan het macroscopisch aspect als maligne imponeerde. Alleen van deze poliep werden seriecoupes gemaakt. Histologisch toonden de epitheelcellen een dusdanige atypie en polymorphie, dat de patholoog-anatoom geneigd was te spreken van een „carcinoma in situ”. De mogelijkheid is aanwezig, dat wij hier te maken hebben met een poliep, waarvan het epitheel afwijkingen vertoont, zoals bij carcinomen worden gezien. Daar echter geen dieptegroei werd waargenomen, en wij dus niet van een carcinoom kunnen spreken, vermelden wij dit geval als fout-positief (zie foto's blz. XXVI en XXVII).

b. „De preparaten bevatten verscheidene cellen, die de verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom” (2 patiënten).

Deze cytologische diagnose werd bij 2 patiënten ten onrechte gesteld.

De eerste patiënte was een vrouw van 38 jaar, die bij opname sinds 12 jaar last had van breuge defaecatie, waarbij regelmatig bloed en slijm werd gezien.

Rectoscopisch werd een gemakkelijk bloedend slijmvlies gevonden, op de colon-inloop-foto was een flardig begrensde vernauwing hoog in het sigmoid te zien. De bevindingen bij patiënte waren verdacht voor een sigmoid-carcinoom.

De cytologische diagnose: deze door leucocyten en darm-epitheelcellen zeer celrijke preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom.

Bij operatie bleek, dat in het colon geen afwijkingen te palpeeren waren, reden waarom van een resectie werd afgezien.

Post-operatief werden in de ontlasting van patiënte amoeben gevonden. Tevens bleek, dat zij bovengenoemde klachten had sinds zij als spoelmeisje had gewerkt op een bacteriologisch laboratorium en dat ook haar schoonmoeder, bij wie zij inwoonde, bloed-diarrhoe had gekregen. Wonderlijk genoeg reageerde patiënte echter niet gunstig op de gebruikelijke amoebenkuur. Haar klachten bleven bestaan. Wij herhaalden het cytologisch onderzoek nog twee maal, nu met als resultaat. „waarschijnlijk negatief”. Zij

werd ontslagen en bleef onder poliklinische controle. Een jaar later namen wij haar weer op. De uitkomst van het nu verrichte cytologisch onderzoek was evenals van het röntgenologisch onderzoek van het colon „waarschijnlijk negatief”.

Evenals *Galambos* (1956) deden wij hier de ervaring op, dat de cytologische differentiële diagnose tussen ontstekingen en carcinomen soms tot grote moeilijkheden aanleiding kan geven.

De tweede patiënte was een 66 jarige vrouw, bij wie 8 maanden voor haar opname in het ziekenhuis een rectumpoliep verwijderd was, die histologisch benigne bleek te zijn. Thans werd patiënte opgenomen met een decompensatio cordis, op basis van hypertensie, gepaard met boezem fibrilleren, bovendien bleek patiënte aan diabetes mellitus te lijden.

De laatste 10 maanden had zij klachten over veranderde defaecatiegewoonten, namelijk obstipatie afgewisseld met diarrhoe. Patiënte lette niet op het aspect van de faeces. Bij toucher werden 2 polypeuze vormsels op 8 cm boven de anus gevonden, welke bevinding door rectoscopie en colon-inloop-foto werd bevestigd.

Cytologische diagnose: in de uitstrijkpreparaten werden verscheidene cellen gezien, die de verdenking wekten van een carcinoom afkomstig te zijn. Ook werden enkele groepen van cellen gezien, die echter hun polaire rangschikking hadden behouden. De poliepen werden geëxstirpeerd.

Het pathologisch-anatomisch oordeel over één hiervan luidde: „rectumpoliep met sterke atypie en polymorphie, verdacht voor carcinoom. Mogelijk is deze poliep bezig over te gaan in een carcinoom”.

Een jaar na het ontslag waren wij in staat patiënte poliklinisch te controleren. Er waren geen aanwijzingen voor het bestaan van een recidief, evenmin konden we metastasen aantonen. Niettegenstaande het feit dat de histologische diagnose suspect voor carcinoom luidde, hebben wij toch gemeend deze cytologische diagnose als fout-positief te moeten kwalificeren.

c. „Waarschijnlijk negatief”.

De resterende 30 patiënten werden 41 maal cytologisch onderzocht. De beoordeling van de cytologische preparaten luid-

de in alle gevallen „waarschijnlijk negatief”. Dit oordeel werd terecht uitgesproken, zoals bleek bij de controle. Ook hier zullen wij dezelfde indeling als in het begin van deze groep (blz. 68) handhaven, namelijk een indeling naar de controle die mogelijk was op onze cytologische bevindingen.

De indeling van de resterende $28 + 2$ patiënten naar de controle is als volgt:

1. resectie van het suspecte deel van het colon met histologische controle daarvan: 8 patiënten;
2. obductie: 9 patiënten;
3. proeflaparotomie, waarbij de laesie buiten het colon gelocaliseerd bleek te zijn: 8 patiënten; bij twee anderen kon de juiste localisatie tijdens de operatie niet met zekerheid aangetoond worden;
4. poliepexstirpatie met histologische controle: 5 patiënten.

Hieronder zullen wij in het kort de klinische gegevens over deze patiënten groepsgewijze vermelden. Zonder ook maar enigszins afbreuk te willen doen aan de waarde van anamnese, onderzoek, toucher, bloedverlies met de faeces en zo voort, zal hier de nadruk gelegd worden op de rectoscopische en röntgenologische bevindingen ter vergelijking met de cytologische resultaten; echter met dien verstande dat alléén die bevindingen vermeld zullen worden, die binnen 1 maand vóór of na het cytologisch onderzoek verkregen werden, opdat de omstandigheden vergelijkbaar zouden zijn.

Wij zullen hier geen melding maken van herhaalde rectoscopische of röntgenologische onderzoeken en slechts de uiteindelijke conclusie mededelen.

ad 1. Acht patiënten ondergingen een colonoperatie, waarbij resectie verricht werd van het suspecte deel. Deze 8 patiënten werden in totaal 12 maal cytologisch onderzocht met als uitkomst: „Waarschijnlijk negatief”;

SCHEMA XI

Pathologisch-anatomische diagnose:	RECTOSCOPIE		COLON-INLOOP-FOTO		
	macroscopisch verdacht	microscopisch benigne	verdacht	niet verdacht	bovendien divertikels aanwezig
Benigne vernauwing van de anastomosenaad na resectie colon c.a. : 1 patiënt	1	1	1		
Diverticulitis en peridiverticulitis: 5 patiënten	--	—	4	1	5
Enterocolitis ulcerativa: 1 patiënt		—	--	1	—
Sigmoid-poliep: 1 patiënt	1	1	—	—	—

ad 2. 9 patiënten, bij wie er aanwijzingen waren voor het bestaan van een colontumor werden cytologisch onderzocht. Bij één hunner werd het cytologisch onderzoek herhaald. Deze patiënten overleden tijdens hun verblijf in het ziekenhuis. Bij obductie werden in de dikke darm geen coloncarcinomen gevonden.

De verdenking op het bestaan van een colontumor bij deze 9 patiënten berustte op de volgende bevindingen:

- a. *rectoscopisch* werd bij één patiënte een „polypeuze tumor” gezien; het macroscopisch aspect hiervan was verdacht voor het bestaan van een carcinoom; histologisch bleek dit niet aanwezig te zijn;
- b. de *colon-inloop-foto* werd bij drie patiënten als suspect beoordeeld voor het aanwezig zijn van een carcinoom. Twee van deze drie patiënten leden aan een uitgebreide diverticulosis coli; bij de anderen werden bij obductie geen afwijkingen aan het colon gevonden;
- c. bij de overige 6 patiënten berustte de verdenking op het aanwezig zijn van een coloncarcinoom op de gegevens

die verkregen werden door anamnese, onderzoek, toucher en/of bloedverlies met de faeces (e causa ignota).

ad. 3. Tien patiënten ondergingen een proeflaparotomie wegens een in het colon vermoede maligne afwijking. Tijdens deze operatie kon bij 8 patiënten de afwijking, waardoor het ziektebeeld verklaard werd, buiten het colon gelocaliseerd worden. Bij deze 8 patiënten werden in totaal 12 maal cytologische onderzoeken verricht. De cytologische diagnose luidde in alle gevallen: „waarschijnlijk negatief”.

De verdenking op het aanwezig zijn van een coloncarcinoom berustte bij deze 8 patiënten op:

- a. de colon-inloop-foto werd bij drie patiënten als suspect beoordeeld voor een carcinoom, dat echter niet aanwezig bleek te zijn;
- b. bij de overige 5 patiënten berustte de verdenking op het aanwezig zijn van een coloncarcinoom op de anamnese, het algemeen onderzoek en het voortdurend voorkomen van occult bloed in de faeces (e causa ignota).

Rectoscopisch werden — terecht — geen afwijkingen waargenomen.

Bij de resterende 2 patiënten kon tijdens proeflaparotomie wel een carcinoom worden vastgesteld, maar bleek het niet met zekerheid of het carcinoom al of niet in open verbinding stond met het colon.

De gegevens over deze twee patiënten zijn als volgt:

Een 46-jarige man was 1½ jaar vóór deze opname geopereerd voor een niercarcinoom rechts. Sinds 6 weken klaagde patiënt over veranderde defaecatie-gewoonte en kortdurende krampende pijnaanvallen, gelocaliseerd rechts in de buik. Bij onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De colon-inloop-foto toonde een niet flardig begrensde stop in de flexura lienalis. Bij operatie werd aan de achterste buikwand een grote tumor gevonden; de flexura lienalis liep aan de laterale kant van de tumor, en kon er niet van vrij geprepareerd worden, zodat niet kon worden vastgesteld of de tumor niet in verbinding stond met de colonlumen. Er werd volstaan met een transverso-sigmoidostomie. Pathologisch-anatomische controle ontbreekt.

Een 69-jarige vrouw werd 2 jaar voor deze opname geopereerd wegens een maagafwijking, die postoperatief bij histologisch onderzoek een carcinoma cirrhosum bleek te zijn. Zij bleef onder poliklinische controle.

Al spoedig bemerkte men bij rectaal toucher een soepel aanvoelende concentrische vernauwing op 8 cm van de anus; herhaalde malen werd hier proefexcisie uit gedaan, de histologische uitslag luidde steeds: benigne rectum mucosa.

Ook de cytologische diagnose luidde: „waarschijnlijk negatief”. Een jaar na dit onderzoek werd patiënte opgenomen wegens toenemende stenoseklachten. Ook nu kon bij onderzoek, inclusief rectoscopie en proefexcisie, geen maligniteit aangetoond worden. Een herhaald cytologisch onderzoek mislukte, daar patiënte de spoelvloeistof niet kon inhouden. Zij onderging een proeflaparotomie waarbij een carcinosis peritonei bleek te bestaan met een „carcinomateus infiltraat” waarin het rectum en een deel van de blaas waren opgenomen. Resectie was niet meer mogelijk.

Daar bij deze beide patiënten de vraag of het aanwezige carcinoom al of niet in open verbinding stond met het lumen van het colon — een mogelijkheid, die niet uitgesloten is — niet pathologisch-anatomisch kon worden opgelost, zullen wij deze 2 gevallen niet in onze reeks vermelden.

ad 4. Bij 5 patiënten, die aan poliepen leden, welke met behulp van de rectoscoop verwijderd konden worden, werd in totaal 7 maal een cytologisch onderzoek gedaan. Bij 4 van deze patiënten was het macroscopisch aspect bij rectoscopie van de poliep benigne; dit vermoeden kon na verwijdering van genoemde poliep histologisch bevestigd worden. Bij 1 patiënt (zie aanhangsel, patiënt nr. 31) was het macroscopisch aspect van drie bij elkaar gelegen poliepen suspect voor maligne ontaarding. Pathologisch-anatomisch kon na verwijdering van deze poliepen echter geen maligniteit aangetoond worden.

Cytologische diagnose: „waarschijnlijk negatief”.

Wij zullen de resultaten van het cytologisch, rectoscopisch en röntgenologisch onderzoek, dat bij de patiënten uit deze groep, bij wie op klinische gronden een coloncarcinoom vermoed werd dat niet aanwezig bleek te zijn, in het kort weergeven.

Cytologisch werden 33 patienten onderzocht. Het cytologisch oordeel luidde als volgt

„waarschijnlijk positief	1 patient
„de preparaten bevatten verscheiden cellen, die de verdenking wekken, van een carcinoom afkomstig te zijn”	2 patienten
„waarschijnlijk negatief”	30 patienten

Rectoscopisch werden 25 van deze 33 patienten onderzocht, bij 10 hunner werden afwijkingen waargenomen, waarvan het aspect het vermoeden wekte door carcinoom veroorzaakt te zijn. In deze gevallen werd een proefexcisie verricht. Bij twee patienten luidde het histologische oordeel over het door middel van proefexcisie verkregen weefsel verdacht voor carcinoom. Deze verdenking kon naderhand — na operatie — nogmaals histologisch bevestigd worden, dat wil zeggen er werden poliepformaties waargenomen met extreme atypie en polymorphie der epitheelcellen, infiltratieve groei werd niet gevonden.

Röntgenologisch werden 30 van deze 33 patienten onderzocht. Bij 14 zieken waren de röntgenologische bevindingen suspect voor het aanwezig zijn van een carcinoom, dat echter niet aanwezig bleek te zijn; wel werden bij 9 van deze 14 patienten goedaardige afwijkingen van de darmwand gevonden, namelijk divertikels of poliepen.

F VARIA GROEP

Tot deze groep worden gerekend 66 patienten bij wie in het geheel 84 maal een cytologisch onderzoek verricht werd. Het cytologisch onderzoek bij alle patienten uit deze groep werd als „*waarschijnlijk negatief*” beoordeeld.

Deze groep kan onderverdeeld worden in:

- a. onderzoeken, verricht om ervaring in de coloncytologie te verkrijgen;
- b. diagnostische cytologische onderzoeken.

ad a. *proef-onderzoeken*: Tot deze groep worden gerekend:

1. 9 proefpersonen. Deze patiënten waren opgenomen voor afwijkingen gelocaliseerd buiten de tractus digestivus. Zekerheidshalve werd vóór het cytologisch onderzoek de ben-zidineractie in de faeces gecontroleerd, die bij al deze 9 patiënten vier maal achter elkaar negatief uitviel;
2. 9 proefpersonen, die (binnenkort) een maag- of galblaasoperatie moesten ondergaan. Tijdens deze operatie werd het colon door palpatie gecontroleerd. Er bleken geen pathologische afwijkingen in het colon palpabel te zijn;
3. 8 patiënten, die leden aan een uitgebreide diverticulosis sigmoidei. Er bestond gedurende de klinische observatie geen verdenking op een coloncarcinoom. Deze patiënten werden in totaal 10 maal cytologisch onderzocht, steeds met als resultaat de diagnose „waarschijnlijk negatief”;
4. 6 patiënten, die leden aan een colitis ulcerosa in de acute phase, werden in totaal 7 maal cytologisch onderzocht. Het oordeel over de cytologische preparaten luidde steeds: „waarschijnlijk negatief”.

In het geheel werd dus bij 32 patiënten 35 maal een cytologisch onderzoek verricht ter verkrijging van ervaring in cytologisch colononderzoek. Bij geen van hen bestonden er gedurende de klinische observatie aanwijzingen voor het aanwezig zijn van een coloncarcinoom en het cytologische onderzoek gaf steeds een negatief resultaat;

Een afzonderlijke plaats nemen de mislukte cytologische onderzoeken in. In totaal mislukte het onderzoek 9 maal bij 9 patiënten. Vier van dezen leden aan een coloncarcinoom,

zoals later histologisch bleek, het onderzoek mislukte bij twee van hen door incontinentie voor de spoelvlloeistof en bij de twee andere door foutieve fixatie der preparaten. Bij één controle-patient mislukte het onderzoek eveneens door incontinentie. Dit was ook het geval bij vier andere patienten, bij wie wij poogden een diagnostisch onderzoek in te stellen.

ad b *Diagnostische cytologische onderzoeken*

Deze groep omvat 49 cytologische onderzoeken, die verricht werden bij 34 patienten, de behandelende specialist had op een bepaald ogenblik tijdens het verblijf in het ziekenhuis argumenten een coloncarcinoom te vermoeden. Bij het ontslag van deze patienten waren deze argumenten ontzenuwd.

De controle van deze groep stelt ons voor een onoplosbaar probleem. Immers, bij deze controle zou men zich de volgende vragen moeten voorleggen:

α Hoeveel tijd na het ontslag dient de controle met alle hiertoe dienstige middelen te geschieden, wanneer men rekening houdt met de langzame groei van de coloncarcinomen? De in het aanhangsel beschreven ziektegeschiedenis van patient nr. 46 demonstreert deze moeilijkheid. Bij de eerste opneming, noch bij de tweede opneming kon het — wel aanwezige — coecumcarcinoom gediagnostiseerd worden. Pas bij het derde verblijf in het ziekenhuis (2 jaar later) kon het worden aangetoond.

Hoe lang men een voor coloncarcinoom verdachte patient moet controleren alvorens men het carcinoom kan uitsluiten is niet bekend.

β Indien na 2 jaar inderdaad een coloncarcinoom gevonden wordt, is dan daarmee het bewijs geleverd, dat dit carcinoom reeds twee jaar tevoren ook bestond? Met andere woorden is toen de negatieve uitslag van het verrichte klinische en cytologische onderzoek onjuist geweest?

De op blz. 66 onder C vermelde ziektegeschiedenissen tonen

deze laatstgenoemde moeilijkheden duidelijk aan. Hoewel bij de eerste opneming de cytologische diagnose verdacht was voor het aanwezig zijn van een carcinoom, dat aanvankelijk klinisch niet aangetoond kon worden, maar 11 maanden later wel, achten wij ons toch niet gerechtigd deze waarnemingen in onze definitieve reeks op te nemen. Wel zijn wij van mening, dat wij door het ziektebeloop deze waarnemingen niet als „ten onrechte verdacht” behoeven te vermelden.

Bovenstaande overwegingen deden ons besluiten van een controle van de patiënten uit deze „Varia-groep” — bij wie de cytologische diagnose „waarschijnlijk negatief” luidde en bij wie bij ontslag uit het ziekenhuis geen argumenten meer aanwezig waren om een coloncarcinoom te vermoeden — af te zien, daar hierdoor slechts een schijnzekerheid kon verkregen worden.

Zoals wij reeds eerder uiteengezet hebben, achten wij een histologische controle op de cytologische bevindingen van het grootste belang. Ter verkrijging van een betrouwbaar inzicht in de waarde van het cytoïogisch onderzoek, dient men dan ook alléén gebruik te maken van die onderzoeken, waarop een goed gefundeerde controle, dus bij voorkeur een histologische controle, mogelijk was.

Deze overweging deed ons besluiten slechts gebruik te maken van de gegevens over de patiënten, die in dit hoofdstuk onder groep A en groep D zijn vermeld (resp. blz. 51 en volgende en blz. 68).

Groep A omvat de 50 patiënten die leden aan een coloncarcinoom, dat in 49 gevallen histologisch bewezen kon worden, en waarvan het bestaan in één geval uit het beloop van de ziekte en de bevindingen bij operatie waarschijnlijk geacht kon worden.

Groep D omvat 31 + 2 patiënten, bij wie op klinische gronden een coloncarcinoom vermoed werd, dat echter niet aanwezig bleek te zijn. Twee van deze 33 patiënten waren reeds

eerder geopereerd voor een coloncarcinoom, zij werden enige tijd later opnieuw opgenomen, verdacht van een recidief, dat niet bleek aanwezig te zijn. Daar wij in staat waren deze twee patienten, zowel vóór de resectie van het coloncarcinoom, als vóór de tweede ingreep cytologisch te onderzoeken, staan zij in beide groepen vermeld.

Het onderzoek van de patienten gerangschikt onder groep A en D omvat in totaal 102 cytologische onderzoeken, die verricht werden bij 81 patienten.

HOOFDSTUK IV

BESCHOUWINGEN OVER DE RESULTATEN VAN HET CYTOLOGISCH ONDERZOEK

A VERANTWOORDING VAN HET AANTAL ONDERZOCHE PATIËNTEN

In totaal verrichtten wij bij 154 patienten 193 maal een cytologisch colononderzoek

Zoals uit het slot van het vorige hoofdstuk duidelijk is geworden, zullen wij alleen gebruik maken van die gevallen, waarin een diagnostisch cytologisch onderzoek verricht werd en waarbij op de uitslag van dit cytologisch onderzoek een voldoende gefundeerde controle mogelijk was. Wanneer wij deze criteria toepassen bij de door ons onderzochte patienten, dan is ons materiaal in twee hoofdgroepen te verdelen. Het eerste deel omvat de cytologisch onderzochte patienten, bij wie voldoende controle mogelijk was op onze cytologische bevindingen (namelijk, de in het vorige hoofdstuk onder A en D genoemde patienten) en het tweede deel betreft gevallen, waarin deze controle of overbodig was, daar het patienten betrof, die onderzocht werden opdat wij ervaring in de cytologie zouden verkrijgen, of niet voldoende mogelijk (deze patienten staan in het vorige hoofdstuk onder B, C en F vermeld)

Ter verduidelijking van het inzicht in het door ons onderzochte materiaal, zullen wij in het kort de reeds eerder vermelde gegevens samenvatten

VOLDOENDE CONTROLE WAS MOGELIJK BIJ

Groep A (50 patienten) (blz 51) In 49 gevallen kon op histologische gronden de diagnose coloncarcinoom gesteld

worden In één geval werd het bestaan van een coloncarcinoom door de bevindingen bij operatie — namelijk een tumor in het colon transversum, die niet meer te reseceren was, — en het verdere klinische beloop uitermate waarschijnlijk Deze 50 patienten werden 54 maal cytologisch onderzocht, bij één mislukte een herhaald cytologisch onderzoek

Groep D (31 + 2 patienten) (blz 68) Twee van deze bovengenoemde 50 patienten uit groep A werden later van een recidief verdacht, dat echter niet aanwezig bleek te zijn, deze patienten vindt men in beide groepen vermeld, bovendien werd bij nog 31 andere patienten op klinische gronden een coloncarcinoom vermoed, dat blijkens de bevindingen hetzij bij resectie van het verdachte colondeel, hetzij bij proeflaparotomie of bij obductie of blijkens het histologisch oordeel over geëxstirpeerde poliepen niet bleek te bestaan

Op de cytologische diagnosen, die wij bij deze 81 patienten, uit groep A en D, die 102 maal cytologisch onderzocht werden, meenden te moeten stellen, zullen wij ons oordeel baseren over de mogelijkheid het coloncarcinoom cytologisch te herkennen

Bij het resterende deel van de door ons onderzochte patienten (73) was controle hetzij overbodig — daar het patienten betrof, die onderzocht werden om ervaring in de cytologie te verkrijgen — hetzij niet voldoende mogelijk

In totaal betreft het hier 73 patienten, die 91 maal cytologisch werden onderzocht en die wij in de volgende groepen onderverdeelden:

a Hiertoe worden gerekend 3 patienten (zie blz 66, groep B), die 3 maal cytologisch onderzocht werden, en bij wie zowel op klinische als op cytologische gronden een coloncarcinoom werd vermoed Er is geen histologische bevestiging van dit vermoeden, daar twee van deze patienten de hun geadviseerde operatie weigerden, en de derde daarvoor niet meer in aanmerking kwam, gezien de aanwezige metastasen

Wegens het gebrek aan histologische controle op het cytologische resultaat „waarschijnlijk positief” worden deze patiënten uitgesloten.

b. Bij twee patiënten (zie. blz. 66 sub C) werd op grond van cytologische gegevens een coloncarcinoom vermoed; 11 maanden na dit cytologisch onderzoek bleek histologisch dat dit carcinoom inderdaad aanwezig was. Beide patiënten werden éénmaal cytologisch onderzocht met als resultaat: de preparaten bevatten verscheiden cellen die de verdenking wekken van een carcinoom afkomstig te zijn. Wegens pas later mogelijke histologische controle nemen we deze resultaten niet op in onze definitieve reeks.

Door het klinische beloop en de histologische diagnose voelen wij ons wel gerechtigd het cytologische onderzoek niet als fout-positief te vermelden.

c. Twee patiënten (zie blz. 73) ondergingen een proeflaparotomie wegens het vermoeden van een carcinoom in abdo-mine. Dit bleek inderdaad aanwezig te zijn; resectie was niet meer mogelijk. Uit de bevindingen tijdens de operatie kon niet overtuigend worden aangetoond of deze carcinomen, die hun oorsprong vonden buiten het colon al of niet doorge-groeid waren tot in het lumen van het colon.

d. Een groep van 34 patiënten bij wie 49 maal een diagnos-tisch cytologisch onderzoek was verricht, dat in alle gevallen als „waarschijnlijk negatief” beoordeeld werd. Bij ontslag van deze patiënten, die niet geopereerd werden, waren geen argumenten meer aanwezig voor het bestaan van een colon-carcinoom; geen van deze patiënten bleek later een carcinoom te hebben (blz. 77).

e. Een groep bestaande uit 32 patiënten, bij wie 35 maal een cytologisch onderzoek werd verricht ter verkrijging van ervaring in de coloncytologie (blz. 76).

Hoewel wij in staat waren 16 van deze 34 patiënten een jaar later te controleren, waarbij geen aanwijzingen gevonden werden voor het bestaan van een coloncarcinoom, zagen wij

van een verdere controle af, omdat deze controle, zoals op blz. 77 werd uiteengezet, slechts een schijnzekerheid zou kunnen bieden.

B. BESPREKING VAN DE RESULTATEN EN CONCLUSIES.

I. Bij patiënten, die aan een coloncarcinoom leden.

Wij waren in de gelegenheid bij 50 patiënten, die leden aan een coloncarcinoom, dat histologisch werd geverifieerd, in totaal 54 cytologische onderzoeken te verrichten.

Wanneer wij de resultaten bezien van het cytologische onderzoek dat bij deze patiënten verricht werd, dan blijkt, dat wij bij 46 patiënten terecht het vermoeden uitspraken op het aanwezig zijn van een coloncarcinoom. Dit betekent:

92 pct cytologisch juist gediagnostiseerd.

Bij 4 patiënten, bij wie op cytologische gronden de verdenking uitgesproken werd voor het aanwezig zijn van een carcinoom, en de rectoscopische of röntgenologische bevindingen onze uitspraak ten onrechte niet bevestigden, kon het cytologisch onderzoek herhaald worden.

In drie van de vier gevallen kon opnieuw het vermoeden voor het aanwezig zijn van een carcinoom uitgesproken worden, bij de vierde patiënt moest het tweede cytologische onderzoek als waarschijnlijk negatief beoordeeld worden.

In totaal werd bij deze 50 patiënten 54 maal een cytologisch onderzoek verricht, waarbij op 49 onderzoeken bij 46 patiënten terecht een coloncarcinoom werd vermoed.

De reden, waarom bij 4 patiënten op het cytologisch onderzoek de diagnose niet gesteld kon worden, ligt voornamelijk in te grote bijmenging van bloed (1 maal) of faeces (3 maal) in de preparaten.

Let men op de diagnostische mogelijkheden, dan kan men de coloncarcinomen in twee groepen verdelen:

1. de carcinomen, die op een voor de rectoscoop bereikbare plaats gelocaliseerd zijn;

2. de carcinomen, welke in het colon buiten het bereik van de rectoscoop zijn gelegen.

De gegevens over de door ons cytologisch onderzochte patiënten, die leden aan een coloncarcinoom, welke diagnose histologisch geverifieerd kon worden, kan men, ingedeeld naar het al of niet bereikbaar zijn voor de rectoscoop, in de schemata VI tot en met X op de blz. 63, 64 en 65 terugvinden.

Wanneer wij nu de resultaten van het cytologisch onderzoek bij patiënten, lijdend aan een coloncarcinoom, dat gelocaliseerd was binnen het bereik van de rectoscoop, vergelijken met de bevindingen van de rectoscopie, en met de histologische diagnose, die gesteld kon worden op weefsel, verkregen door proefexcisie tijdens deze rectoscopie, dan komen wij tot de volgende conclusies:

- a. bij 28 patiënten was de tumor gelocaliseerd op een plaats, welke voor de rectoscoop bereikbaar was. Bij 26 patiënten werd een rectoscopisch onderzoek verricht. Slechts bij één patiënt werd het carcinoom met de rectoscoop niet waargenomen; in alle andere gevallen wel: in deze gevallen werd proefexcisie verricht;
- b. het histologisch oordeel over het door proefexcisie verkregen weefsel (25 patiënten) luidde bij 20 patiënten „maligne”, bij één patiënte „verdacht” en bij 4 zieken „benigne”. Om dit resultaat te kunnen bereiken werd bij deze 25 patiënten 29 maal een rectoscopie uitgevoerd en proefexcisie verricht;
- c. cytologisch werd bij 27 van deze 28 patiënten de juiste diagnose gesteld.

Daar het macroscopisch aspect van de rectoscopisch waargenomen laesies steeds suspect genoemd werd voor carcinoom, moeten wij daaruit de gevolgtrekking maken, dat het in sommige gevallen moeilijk kan zijn de proefexcisie op de juiste plaats te verrichten.

Deze mening wordt nog bevestigd door de ervaring bij

patiente nr 15, zelfs een proefexcisie uit het carcinoom, tijdens de operatie verricht, bevatte histologisch geen maligne weefsel, ook deze proefexcisie werd dus niet op de juiste plaats gedaan, zoals het histologisch onderzoek van het gereceerde darmdeel na de operatie aantoonde. De cytologische diagnose bij deze patiente luidde „waarschijnlijk positief”.

De cytologisch gemiste diagnose werd rectoscopisch en histologisch juist gesteld (nr 2). Het rectoscopisch niet gevonden carcinoom werd cytologisch juist gediagnostiseerd (nr 24).

Bij 9 patienten uit deze groep van 28 werd een colon inloophoto gemaakt, slechts bij 4 patienten kon de juiste diagnose gesteld worden.

Wij komen dan ook tot de conclusie, dat het cytologisch onderzoek bij de herkenning van coloncarcinomen, die binnen het bereik van de rectoscoop gelegen zijn toch nuttig is en vooral in die gevallen voordeel biedt, waarin pathologisch-anatomisch op het met behulp van proefexcisie verkregen materiaal het oordeel „geen maligniteit aantoonbaar” gesteld moet worden.

Zoals reeds vermeld, was bij 22 van de door ons onderzochte patienten het carcinoom gelocaliseerd buiten het bereik van de rectoscoop. De rontgenologische en cytologische gegevens over hen waren als volgt.

Van deze 22 patienten werden er 21 rontgenologisch onderzocht. In 77,3 pct der gevallen werd rontgenologisch de juiste diagnose gesteld. Cytologisch geschiedde dit in 86,3 pct der gevallen. Hoewel dit verschil te gering is, en mogelijk nog binnen de foutengrens valt, om een definitief oordeel ten gunste van de cytologie te mogen uitspreken, menen wij toch tot de conclusie te moeten komen, dat de coloncytologie een waardevolle aanvulling kan bieden bij het herkennen van de coloncarcinomen, die gelocaliseerd zijn buiten het bereik van

de rectoscoop; wij achten onze conclusie te meer verantwoord, daar bij dezelfde patiënten met röntgenologisch en cytologisch onderzoek niet dezelfde resultaten werden bereikt en daar de resultaten van beide onderzoekmethoden tezamen in alle gevallen tot de juiste diagnose leidden.

Bezien wij het totale aantal; van 30 van deze patiënten met coloncarcinoom werd een röntgenonderzoek gedaan. Bij 70 pct van hen werd röntgenologisch de juiste diagnose gesteld; cytologisch bedroeg voor deze 30 patiënten het percentage juiste diagnoses 90 pct.

Uit de reeds genoemde schemata op blz. 63 blijkt, dat de röntgenologische onderzoeksmethode de minst goede resultaten verkrijgt bij de laag in het colon gelegen tumoren.

Het cytologisch onderzoek dient zeker in die gevallen te geschieden, waar röntgenologisch het op andere argumenten steunende vermoeden op het aanwezig zijn van een carcinoom, niet bevestigd kan worden.

Bij de vergelijking van de door ons gebruikte methode met de in de literatuur vermelde werkwijze ter verkrijging van materiaal uit het colon voor cytologisch onderzoek, stuit men op verscheiden bezwaren. Deze zijn:

- a. de kleine aantallen, die gepubliceerd zijn, waardoor een statistische bewerking minder betrouwbaar wordt;
- b. de verschillende onderzoekers gebruiken niet dezelfde methoden van voorbereiding;
- c. ook maakt het merendeel der schrijvers geen melding van fout-positieve uitslagen, zonder dat uit de publicaties blijkt, of zij deze inderdaad nooit hebben verkregen;
- d. het grootste bezwaar is echter, dat uit de publicaties niet duidelijk wordt, welke histologische criteria men aanlegt, alvorens bij colonpoliepen van maligne degeneratie te spreken. Dit is te meer noodzakelijk, omdat in de Amerikaanse literatuur op dit punt geen eensgezindheid bestaat; een deel der

onderzoekers spreekt van maligne degeneratie bij sterke atypie en polymorphie der epitheelcellen, ook zonder dat er infiltratieve groei aanwezig is.

Wanneer wij desondanks onze resultaten vergelijken met de uitkomsten van de publicaties, die wij in ons literatuuroverzicht hebben vermeld, kunnen wij onderstaand schema opstellen.

Onderzoeker	aantal gevallen van colon-carcinoom	cytologisch juist gediagnostiseerd	cytologisch gemist	gebruikte methode ter verzameling van materiaal
Wisseman c.s.	35	16	19	rectoscopisch opvangen van slijm
Blank c.s.	45	29	16	rectoscopisch opvangen van slijm
Bader c.s.	19	18	1	hetzij met zuig-spuitapparaat van Loeb-Scaphier hetzij met spoeling met physiologische zoutoplossing
Rubin c.s.	33	27	6	spoeling met vloeistof van Ringer
Galambos c.s.	9	2	7	spoeling met vloeistof van Ringer
	17	14	3	spoeling met acetaatbuffer met chymotrypsine
Ebeling c.s.	7	7	0	spoeling met physiologische zoutoplossing
Oakland	31	25	6	zuig-spuitapparaat van Loeb-Scaphier
50				
Eigen onderzoek		46	4	spoeling met papaine bevattende spoelvloeistof

Uit dit schema mag men de conclusie trekken, dat het opvangen van slijm tijdens een rectoscopie, en het cytologisch onderzoek van dit slijm minder gunstige resultaten heeft, dan de door ons gebruikte techniek

Het zuig-spuut apparaat van *Loeb* en *Scaphier* lijkt minder geschikt voor de buiten het bereik van de rectoscoop gelocaliseerde laesies en werd daarom door ons niet gebruikt

Bader en *Papanicolaou* pasten deze methoden dan ook alleen toe, als het carcinoom voor de rectoscoop bereikbaar was

Oakland, die uitsluitend van genoemd apparaat gebruik maakte, heeft in zijn reeks 19 patienten met een rectumcarcinoom, bij wie hij 16 maal cytologisch de juiste diagnose stelde. De resterende 12 carcinomen lagen buiten het bereik van de rectoscoop, toch kon hij in 9 gevallen de juiste diagnose stellen

Wanneer men de reeks van *Oakland* vergelijkt met onze resultaten (23 rectumcarcinomen, waarvan 22 juist gediagnostiseerd), krijgt men de indruk, dat men voor het cytologisch onderzoek bij rectumcarcinoom het apparaat van *Loeb* en *Scaphier* niet nodig heeft. Ook zijn wij van mening, dat de door ons gebruikte spoelvloeistof betere resultaten geeft, dan een spoeling met de vloeistof van *Ringer* of met de chymotrypsine bevattende actetaatbuffer, welke *Galambos* e.s. gebruikten. De medegedeelde getallen zijn echter te klein om definitieve conclusies toe te laten

Bader en *Papanicolaou* gebruikten 2 methoden ter verzameling van materiaal voor cytologisch onderzoek in hun reeks, die alleen tumoren bevat die anaal waarts van de flexura lienalis zijn gelocaliseerd. Bij de rectumtumoren (11 gevallen) gebruikten zij het apparaat van *Loeb* en *Scaphier*, in de andere gevallen spoelden zij het colon met physiologische zoutoplossing

Fbeling spoelde eveneens met physiologische zoutoplossing bij 7 lijders aan carcinomen, die in het coecum of colon ascendens gelocaliseerd waren en die door hem cytologisch

onderzocht en tevens juist gediagnostiseerd werden. Het geringe aantal maakt een vergelijking met ons materiaal minder betrouwbaar.

Uit ons eigen onderzoek, waarbij wij oorspronkelijk physiologische zoutoplossing en de papaine bevattende spoelvroestof in deze volgorde bij dezelfde patiënt na elkaar gebruikten en uit de op blz. 29 vermelde proefopstelling blijkt dat met de papaine bevattende spoelvroestof betere resultaten verkregen werden.

II. Patiënten, bij wie op klinische gronden een coloncarcinoom vermoed werd, dat niet aanwezig bleek te zijn.

Bij 31 + 2 patiënten waren er klinische of röntgenologische aanwijzingen om de verdenking uit te spreken voor het bestaan van een coloncarcinoom. Er was echter geen carcinoom aanwezig, zoals later bleek, noch bij resectie van de verdachte delen van de dikke darm, of bij proeflaparotomie, noch na poliepexstirpatie of bij obductie. Twee van deze 33 patiënten hadden aan een coloncarcinoom geleden, waarvoor zij een resectie hadden ondergaan. Daar zij destijds voor de resectie ook cytologisch door ons waren onderzocht, staan zij reeds vermeld bij de patiënten, die leden aan een coloncarcinoom. Nu werden zij, zoals reeds vermeld, ten onrechte van een recidief verdacht op andere dan cytologische gronden; cytologisch werd het onderzoek als „waarschijnlijk negatief” beoordeeld (nr. 31 en 32).

De 33 patiënten uit deze groep D werden in totaal 48 maal cytologisch onderzocht.

Ten onrechte hebben wij op de bevindingen van 4 cytologische onderzoeken, bij 3 patiënten, de verdenking uitgesproken dat een carcinoom zou bestaan. De overige 44 cytologische onderzoeken, verricht bij 30 patiënten, werden terecht als „waarschijnlijk negatief” beoordeeld. Over de berekening van het percentage fout-positieve dia-

gnosen gesteld op grond van cytologisch onderzoek heerst in de literatuur geen eensgezindheid. Wij zullen in het kort enkele der toegepaste methoden bespreken.

a. In navolging van *Papanicolaou* berekent het merendeel der cytologische onderzoekers hun percentage fout-positieve diagnosen als deel van het totaal aantal onderzochte patiënten.

Nemen wij ons onderzoek als voorbeeld, dan blijkt dat wij 154 patiënten cytologisch hebben onderzocht; vijf van deze patiënten, namelijk die op blz. 66 onder B en C genoemd, laten wij buiten beschouwing, daar er onvoldoende controle was op de bij hen als „waarschijnlijk positief” of „verdacht” gestelde cytologische diagnosen; bij drie van de overige 149 patiënten spraken wij op cytologische gegevens ten onrechte het vermoeden uit, dat een carcinoom aanwezig zou zijn. Volgens *Papanicolaou* berekend zou ons percentage fout-positieve diagnosen 2,02 pct hebben bedragen.

Genoemde wijze van berekenen opent de mogelijkheid — zoals *Lankester* (1956) terecht heeft opgemerkt — het percentage fout-positieve diagnosen kunstmatig zo laag te houden, dat dit soms beneden de 1 pct daalt.

b. Een tweede wijze van berekening is het percentage fout-positieve diagnosen te nemen als deel van het aantal patiënten, die cytologisch onderzocht werden en bij wie terecht de cytologische diagnose op „waarschijnlijk negatief” werd gesteld. Voor onze reeks betekent dit: 154 patiënten minus de 55 carcinoom-lijdens, van wie 50 wel en — de reeds onder a vermelde — 5 niet voldoende gecontroleerd konden worden, is 99 patiënten, die niet aan een carcinoom leden. Ons percentage fout-positieve diagnosen zou dan 3.03 pct bedragen.

Tegen deze berekening zijn dezelfde bezwaren aan te voeren als tegen de berekening van *Papanicolaou*.

c. Een derde methode is het percentage te bepalen als deel van de patiënten, die niet aan een coloncarcinoom leden en

bij wie voldoende controle mogelijk was. In onze reeks is dit de groep D (31 + 2 patiënten); het percentage fout-positieve diagnosen als deel van deze groep berekend zou 9.09 pct bedragen.

Ook tegen deze methode van berekening van het percentage fout-positieve diagnosen zijn bezwaren aan te voeren. Het voornaamste daarvan is wel dat er niet dezelfde maatstaven worden gesteld aan de noodzakelijke controle, zodat men geen vergelijkbare resultaten verkrijgt.

Dit is dan ook de reden, waarom wij aan de wijze van berekenen, zoals *Ferguson* (1949) voorstelt, de voorkeur hebben gegeven.

Ferguson deelt mede, dat het de gewoonte is geworden in publicaties over cytologische carcinoomdiagnosen het percentage van het aantal „fout-positieve” uitslagen te berekenen op het totaal aantal verrichte cytologische onderzoeken, en dat deze gang van zaken zou leiden tot een onjuist inzicht in de waarde van een positieve cytologische diagnose. Hij stelt voor, het percentage „fout-positieve” uitslagen te berekenen op het totale aantal — „terecht of ten onrechte” — cytologisch als positief beoordeelde onderzoeken.

Als voorbeeld noemt hij onder andere een reeks van *Fremont-Smith* c.s., die melding maakten van 69 fout-positieve carcinoomdiagnosen op 5621 vaginale uitstrijkpreparaten; in deze zelfde reeks werden 400 cytologische carcinoomdiagnosen juist gesteld.

Ferguson is van oordeel, dat er dus 469 positieve resultaten waren en dat van de 469 positief genoemde onderzoeken er 400 terecht en 69 ten onrechte gesteld werden, en berekent dan het percentage „fout-positieve” diagnosen op 14,7 pct.

Fremont-Smith c.s., die dit percentage berekend hadden op het totale aantal der door hen verrichte onderzoeken kwamen slechts tot 1,3 pct fout-positieve uitslagen.

In het algemeen ligt naar het oordeel van *Ferguson* het aantal fout-positieve cytologische carcinoomdiagnosen voor elk

gebied, waarop deze diagnostiek verricht wordt, tussen de 5 en 22 pct.

Ons percentage fout-positieve diagnoses op de wijze van *Ferguson* berekend, bedraagt 7,5 pct (4 op 58 onderzoeken). Zouden wij dit aantal berekenen naar het aantal door ons onderzochte patiënten en niet naar het totale aantal bij deze patiënten verrichte cytologische onderzoeken, dan bedraagt het percentage fout-positieve diagnoses 6,12 pct (3 op 49 patiënten).

Het is zonder nadere uitleg duidelijk, dat een techniek met dit hoge percentage fout-positieve uitslagen als enig diagnosticum onaanvaardbaar genoemd moet worden en dat men dus niet op uitsluitend cytologische gegevens een coloncarcinoom kan diagnostiseren.

Wij hebben dit gebrek aan zekerheid ook in onze uitslagen laten uitkomen en zijn van mening, dat de cytologie slechts een steun bij de diagnose is, en aanspoort tot verder onderzoek.

Komen wij thans nog even terug op de 3 patiënten, bij wie wij op vier cytologische onderzoeken een fout-positieve diagnose hebben gesteld; wij brengen in herinnering, dat twee van deze patiënten leden aan colonpoliepen en één aan een amoebendysenterie. De twee patiënten, die aan colonpoliepen leden, werden 3 maal cytologisch onderzocht. Het histologisch oordeel over de verwijderde poliepen luidde: „men zou hier kunnen spreken van een carcinoma in situ, gezien de zeer sterke atypie en polymorphie der epitheelcellen”.

Door de beperkingen, die aan het cytologische colononderzoek inhaerent zijn en waarop bij de beschrijving der bevindingen bij colonpoliepen uitvoerig werd ingegaan (blz. 43), had ons oordeel bij deze twee patiënten, die wij drie maal onderzochten, niet anders kunnen luiden. Toch zullen wij voor alle zekerheid het cytologisch onderzoek bij deze twee patiënten als fout-positief kwalificeren.

Ter illustratie zijn foto's opgenomen van de histologische en

cytologische beelden, die bij deze twee patienten werden waargenomen (zie blz XXV, XXVI en XXVII)

Bij de derde patiente, die aan amoebendysenterie leed, deden wij evenals Galambos c s de ervaring op, dat de differentiele diagnose tussen ontstekingen in de acute phase en carcinomen soms niet mogelijk is. Naderhand waren wij in staat deze zieke nog 3 maal cytologisch te onderzoeken, steeds met „waarschijnlijk negatief” als resultaat.

Wij hebben uit deze ervaring de conclusie getrokken, dat bij een ontsteking, die in een acute phase verkeert, niet op een slechts eenmaal verricht cytologisch onderzoek de diagnose mag worden gesteld.

Het is mogelijk, dat de differentieel diagnostische moeilijkheden bij ontstekingen mede veroorzaakt worden door los liggende kernen van plaveisel epitheelcellen, die door de ontsteking sterke polymorphie en atypie kunnen gaan vertonen (zie foto blz XXVIII). Het is waarschijnlijk dat de plaveisel epitheelcellen met de sonde naar boven worden gebracht.

Ook kunnen macrophagen bij ontstekingen polymorphe cellen beelden vertonen, die op abnormale epitheelcellen lijken. Ter vergelijking met de cytologische bevinding bij deze groep van patienten, zullen wij thans de resultaten mededelen van het rectoscopisch en röntgenologisch onderzoek, dat bij hen werd ingesteld.

De uitkomsten van het rectoscopisch onderzoek dat bij de 33 patienten uit deze groep (zie blz 68) werd verricht, luidde als volgt: bij 25 patienten werd in totaal 28 maal een rectoscopisch onderzoek ingesteld. Bij 16 onderzoeken, uitgevoerd bij 15 patienten, werden geen laesies waargenomen. Tijdens 12 onderzoeken bij 10 patienten werden afwijkingen gezien, die suspect werden genoemd voor het bestaan van een carcinoom en werd proefexcisie verricht. Bij 2 patienten werd histologisch op het door proefexcisie verkregen weefsel uit de rectoscopisch waargenomen polypeuze vormsels de verdenking uitgesproken voor het aanwezig zijn van

een carcinoom Na verwijdering van deze poliepen bleek, dat histologisch in beide epitheelafwijkingen voorkwamen die op een carcinoma in situ" gelijken (zie blz 91)

De resterende histologische onderzoeken werden als benigne beoordeeld Dit kon, daar het poliepen betrof, na extirpatie histologisch nogmaals bevestigd worden

Bij 30 patiënten uit deze zelfde groep (zie blz 75) werd 33 maal een rontgenonderzoek (colon inloop-foto) van de dikke darm verricht Drie patiënten werden niet rontgenologisch onderzocht.

Op 17 onderzoeken bij 14 patiënten werd de verdenking uitgesproken van het bestaan van een coloncarcinoom Bij het beoordelen van deze uitslag dient men te bedenken, dat bij 9 van deze 14 patiënten uitgebreide goedaardige afwijkingen van de darmwand aanwezig waren, (en wel divertikels of poliepen) waardoor het duiden van de foto's ten eerste werd bemoeilijkt

Ter vergelijking met de cytologische resultaten dienen wij ook hier het aantal fout-positieve uitslagen te berekenen volgens de methode van *Ferguson*. Wij herinneren er aan, dat *Ferguson* voorstelt het totale aantal — terecht of ten onrechte — als carcinoom gediagnostiseerde bevindingen bij elkaar op te tellen en het aantal fout-positieve uitkomsten als deel van dit totale aantal te berekenen Aldus is het aantal fout-positieve berekend per aantal rontgenologisch onderzochte patiënten 40 pct (cytologisch 6,12 pct)

Tenslotte diene men te bedenken, dat zowel het rectoscopisch als het rontgenologisch onderzoek geschiedde als een routinemethode en niet de speciale aandacht had van een onderzoeker, hetgeen ongetwijfeld van invloed is op de resultaten van de onderzoeken.

Recapituleren wij thans de resultaten van het cytologisch onderzoek Bij 92 pct van de patiënten, die leden aan een colon-

carcinoom, werd de juiste diagnose gesteld, en bij 8 pct werd de diagnose gemist

Wanneer wij het totale aantal, terecht of ten onrechte, als „waarschijnlijk positief” gekwalificeerde diagnoses op 100 pct stellen, dan blijkt dat onze uitkomst „waarschijnlijk positief” in 93,88 pct der gevallen goed en in 6,12 pct der gevallen foutief is geweest.

Stellen wij voorts het gehele aantal al dan niet terecht „waarschijnlijk negatief” genoemde diagnoses op 100 pct dan ziet men, dat wij de diagnose „waarschijnlijk negatief” in 95,9 pct juist en in 4,1 pct onjuist gesteld hebben

Uit bovenstaande gegevens menen wij tot de slotsom te kunnen komen, dat het cytologisch onderzoek van het colon met behulp van een papaine bevattende spoelvlloeistof een waardevolle steun kan zijn bij het herkennen van coloncarcinomen, voorts dat dit onderzoek aangewezen is, als de tot nu toe gebruikelijke onderzoeksmethoden (te weten rectoscopie en colon-inloop-foto) onvoldoende steun hebben geboden om een op grond van andere gegevens — anamnese, onderzoek en constant bloedverlies met de faeces — gebaseerd vermoeden voor het aanwezig zijn van een coloncarcinoom te bevestigen

AANHANGSEL

A. **Patiënten**, die verpleegd werden in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam. De klinische gegevens werden ons ter beschikking gesteld door de afdeling A (hoofd L. Th. Jansen, internist) en de afdeling B (hoofd Dr. A. W. M. Pompen, dirigerend internist) van de interne kliniek, en door de chirurgische kliniek (hoofd Dr. P. R. J. Pinxter). De pathologisch-anatomische gegevens werden ons verstrekt door dr. H. M. van der Linde, patholoog-anatoom, op wiens laboratorium bovendien de cytologische preparaten werden vervaardigd.

B. **Patiënten**, die verpleegd werden in het St. Laurentius Ziekenhuis te Roermond. De klinische gegevens werden ons ter beschikking gesteld door de Interne afdeling (hoofd R. H. H. Janssen, internist) en de Chirurgische afdeling (hoofd W. J. Landman, chirurg). De pathologisch-anatomische gegevens werden ons verstrekt door Dr. H. O. van der Zalm en Dr. J. Lankester, patholoog-anatomen te Heerlen. De patiënten uit groep B worden aangeduid door een L achter het nummer van de spoeling.

Patiënt nr. 1 (sp. 003). Een 42-jarige man onderging 5½ jaar voor de huidige opname een darmresectie, wegens een adeno-carcinoma sigmoidei. 3 Jaar later moest een anus praeternaturalis worden aangelegd wegens stenoseverschijnselen, waarschijnlijk ten gevolge van een recidief in de anastomose-naad. Er bleken uitgebreide metastasen te zijn. Het recidief kon niet meer verwijderd worden.

Thans werd patiënt opgenomen wegens bloedverlies uit de anus, ook was de mictie bemoeilijkt.

Bij toucher was een grote tumor in het rectum te palperen, er was bloed aan de handschoen.

Van *rectoscopie* en *colon-inloop-foto* werd afgezien.

De *cytologische diagnose* (zonder voorbereiding werd een diagnostische spoeling verricht): „waarschijnlijk positief”.

Patient nr. 2 (sp 020) Een 63-jarige slager had sinds 2 maanden klachten over toenemende obstipatie, tevens was er bloed bij de faeces. Ook had patient last van loze aandrang. Hij was bij verminderde eetlust vermagerd.

Bij onderzoek werden geen afwijkingen in abdomine gepalpeerd. Bij het toucher werden grote haemorrhoiden gevonden en een weerstand op het eind van de toucherende vinger.

Er was geen bloed aan de handschoen. Met de faeces werd macroscopisch waarneembaar bloed verloren.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 80 pct.

Bij *rectoscopy* werden op 10 cm van de anus 3 kastanje-grote tumoren gezien, biopsie: adeno-carcinoma coli.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

Patient werd geopereerd. Post-operatief werd de diagnose bevestigd.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk negatief”, in de cytologische preparaten werden uitsluitend grote hoeveelheden bloedelementen gezien, geen darmcellen.

Patiënt nr. 3 (sp 028) Een 67-jarige huisvrouw onderging 11 maanden voor opname een vaginale uterus-exstirpatie. De pathologisch-anatomische diagnose van de proefcurettagé luidde: adeno-carcinoma corporis uteri. Na de operatieve verwijdering van de uterus kon het carcinoom ook in de smecoups niet meer teruggevonden worden. Patiente werd nabestraald en bleef onder gynaecologische controle. Sinds 3 maanden vóór deze opname kreeg zij langzaam toenemende klachten over pijn in de anus, waarbij ook op den duur loze defecatie-aandrang kwam en bovendien verloor patiente bloed bij de faeces. Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden.

Bij vaginaal toucher werd echter een grote, harde, vaste tumor in het cavum Douglasi gevoeld, en bij rectaal toucher een grote tumor aan de voorzijde van het rectum.

Rectoscopisch bleek het slijmvlies op 10 cm van de anus over te gaan in hard, stijf, bleek weefsel, er werden geen echte knobbels of ulcera gezien.

Een proefexcisie leverde een intacte rectum-mucosa op, met daaronder carcinoomweefsel van het type adeno-carcinoma. Ook een proefpunctie in het cavum Douglasi gaf hetzelfde histologische beeld. Het werd histologisch niet duidelijk of hier sprake was van een metastase van het destijds geopereerde carcinoma corporis uteri of van een rectumcarcinoom.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

Klinisch werd een rectumcarcinoom het waarschijnlijkst geacht.

Bij operatie bleek, dat een grote, harde tumor het kleine bekken opvulde. Deze tumor lag aan de voorzijde tegen de blaas terwijl aan de achterzijde het rectum niet meer te herkennen was. Het maakte de indruk, dat de tumor ver buiten het rectum was gegroeid. Er werd volstaan met het aanleggen van een dubbelloops anus, daar de tumor niet meer te verwijderen was en het sigmoid sterk was uitgezet.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Hierbij moet opgemerkt worden, dat ook cytologisch niet uitgemaakt kon worden of hier sprake was van een metastase of van een rectumcarcinoom. Wel werd duidelijk, dat er een carcinoom aanwezig was, dat in open verbinding stond met het lumen van de dikke darm.

Patient nr. 4 (sp 037) Een 58-jarige monteur had sinds 4 maanden langzaam toenemende klachten over bloedverlies bij de faeces, obstipatie, loze aandrang en tenslotte aanvalsegewijs kortdurende krampende pijnen door de gehele onderbuik. Patient, die een goede eetlust had, was niet vermagerd.

Bij onderzoek in abdomine werden geen afwijkingen gevonden, het toucher konde niet alleen tot het vinden van een te grote prostaat, maar ook was er bloed aan de handschoen.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 100 pct, macroscopisch was er bloedverlies met de faeces.

Bij *rectoscopie* werd een kleine ulcererende tumor op 14 cm van de anus gevonden, de proctexcisie leverde normaal darmweefsel op. De *rectoscopie* en biopsie werden herhaald, op de tweede proctexcisie kon de patholoog-anatoom de diagnose stellen: adeno-carcinoma recti.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

Patient werd geopereerd, post-operatief werd de diagnose nog eens door de patholoog-anatoom bevestigd.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”

Patient nr. 5 (sp 047) Een 52-jarige huisvrouw werd 1½ jaar vóór deze opname geopereerd voor een sigmoid-carcinoom (macroscopisch bloedverlies bij de faeces, *rectoscopie* en *colon-inloop-foto* beide normaal, bij proctoflaparotomie werd een okkernoot-grote tumor — adeno-carcinoma — van het sigmoid gevonden met metastasen in de lymfeklieren). Zij hield na deze operatie de faecatie-klachten, met name obstipatie afgewisseld met diarrhoe, de laatste paar maanden voor haar opname zag patiente weer bloed bij de faeces, zij vermagerde bij goede eetlust, tevens kreeg zij last van zurende pijn in de omgeving van de navel, welke pijn zij voortdurend voelde.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden, ook het toucher was normaal.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 100 pct, er was macroscopisch bloed waarneembaar bij de faeces.

Rectoscopie macroscopisch verdacht voor reëctief carcinoom op 15 cm van de anus, de proctexcisie leverde echter benigne weefsel op.

Colon-inloop-foto er was een nauw, flardig begrensd darmgedeelte in het recto-sigmoid.

Patiente werd geopereerd. Het oordeel van de patholoog-anatoom luidde: reëctief adeno-carcinoma coli in de naad van de „end to end-anastomose”.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”

Patient nr. 6 (sp 107, 113) Een 70-jarige man werd geopereerd wegens een geperforeerde appendix. Behoudens de twee laatste dagen had patient geen klachten over de tractus digestivus.

Bij toucher werd een grote, vast elastische prostaat gevoeld en daarboven een hobbelige zwelling, tevens was er bloed aan de handschoen.

De *Rectoscopie* op 7-9 cm van de anus werd een polypuze haemorrhagische tumor met krater zichtbaar. Proctexcisie „benigne rectummucosa”.

Gezien het macroscopische aspect werden *rectoscopie* en biopsie herhaald,

ook op het nu verkregen weefsel moest de patholoog-anatoom het oordeel „benigne rectummucosa” afgeven.

Tijdens de 3e rectoscopie werd opnieuw biopsie gedaan, nu moest de diagnose gesteld worden op: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto: deze toonde geen duidelijke afwijkingen.

Patiënt werd geopereerd. Er bleek een groot rectumulcus aanwezig, in de randen van dit ulcus echter bleek een carcinoom te bestaan.

De cytologische diagnose: „waarschijnlijk positief”. Gezien de bevindingen bij de 1e en 2e rectoscopie werd de colonspoeling herhaald; ook hierop kon de diagnose „waarschijnlijk positief” gesteld worden.

Patiënt nr. 7 (sp. 114). Een 70-jarige man verloor 7—8 maanden voor opname bij defaecatie een flinke plas bloed; sindsdien bemerkte hij, dat hij geregeld kleine hoeveelheden bloed bij de defaecatie of flatus verloor. De defaecatie, die al enige jaren traag was, was de laatste maanden moeilijker geworden; ook had patiënt last van loze aandrang. Hij hield een vermageringsdieet. Pijn had patiënt niet.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gepalpeerd.

Bij toucher werd een tumor gevoeld op het eind van de toucherende vinger.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 85 pct.

Rectoscopie: op ruim 8 cm van de anus werd een kratervormig ulcus gezien, met opgeworpen randen. Proefexcisie: zeer verdacht voor adeno-carcinoma.

Colon-inloop-foto: een vrij sterk stenoserend proces in het recto-sigmoid. Patiënt werd geopereerd. De diagnose werd pathologisch-anatomisch bevestigd.

De cytologische diagnose: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 8 (sp. 115). Een 79-jarige huisvrouw had sinds 1 jaar klachten over bloedverlies bij de faeces. Dit bloedverlies was de laatste twee maanden toegenomen, tevens had patiënte sindsdien klachten over kortdurende krampende pijnen in de onderbuik vóór de defaecatie, die door defaecatie verdwenen.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden. Het toucher was normaal, wel was er bloed aan de handschoen.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 90 pct.

Rectoscopie: op 16 cm van de anus een ruim noot-grote „poliep”.

Proefexcisie: „adeno-carcinoma coli”.

Colon-inloop-foto: deze werd herhaald, beide keren werden geen afwijkingen gezien. Patiënte werd geopereerd. Er bleek een ulcererende poliep te zijn, waarin een adeno-carcinoma coli.

De cytologische diagnose: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 9 (sp. 124). Een 73-jarige man had sinds September 1954 last van rectaal bloedverlies, zowel spontaan als bij de defaecatie. De eetlust was goed, patiënt was niet vermagerd, en ook was de defaecatie-gewoonte niet veranderd.

Bij onderzoek, rectaal toucher en rectoscopie werd destijds alleen een kleine fissura ani gevonden.

De *colon-inloop-foto* gaf alleen enkele divertikels in het sigmoid te zien. Het haemoglobinegehalte bedroeg 98 pct, de bezinkingssnelheid 2 mm (na een uur). Wel was de reactie op occult bloed in de faeces positief. Dit bloedverlies werd, gezien de normale Hb en BSE, aan de divertikels in het sigmoid geweten.

De klachten over rectaal bloedverlies namen langzaam toe, tevens veranderde de defaecatie-gewoonte, met name ontstond er diarrhoe, terwijl de laatste tijd ook loze aandrang bestond. Patient vermagerde bij goede eetlust en kreeg krampende, kortdurende pijn aanvallen links onder in de buik gelocaliseerd.

Bij onderzoek (Sept 1957) werden in abdomine geen afwijkingen gevoeld. Bij touché was een tumor palpabel.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 85 pct, er werd macroscopisch bloed met de faeces verloren.

Rectoscopie op 13 cm was een krater zichtbaar. Proctexcisie: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto zeer verdacht voor neoplasma op de grens van het recto-sigmoid.

Patient werd geopereerd. De diagnose werd bevestigd.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patient nr. 10 (sp 133) Een 66-jarige huisvrouw werd op haar 60e jaar geopereerd wegens een rectumcarcinoom (rectectie gevolgd door „end to end-anastomose”). Sinds 2½ jaar verloor patiente weer bloed bij de ontlasting, tevens vermagerde zij bij slechte eetlust. Zij had geen pijn, evenmin veranderde de defaecatie-gewoonte.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden. Bij touché werd een grote tumor in het rectum gevoeld.

Rectoscopie op 6 cm van de anus werd een grote tumor gezien. Proctexcisie: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto werd niet verricht.

Patiente werd geopereerd. Post-operatief werd de diagnose opnieuw bevestigd, waarschijnlijk was hier sprake van een recidief.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patient nr. 11 (sp 136) Een zeer vitale 81-jarige man had sinds 8 maanden klachten over toenemende obstipatie. De laatste tijd frequente defaecatie van kleine hoeveelheden faeces. Tevens werd bloed bij de faeces gezien, ook kreeg patient last van loze aandrang en vermagerde hij bij goede eetlust, voorts klaagde hij over kortdurende krampende pijnen links in de buik gelocaliseerd, die door defaecatie verminderden.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gepalpeerd. Bij touché werd een tumor gevoeld.

Rectoscopie op 12 cm een rijksdaalder-groot ulcus met sterk prominierende rand van glazig weefsel. Proctexcisie: adeno-carcinoma recti. Bij de faeces werd bloed verloren.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 80 pct.

Colon-inloop-foto werd niet gemaakt. Patient werd geopereerd. Post-operatief kon de diagnose nogmaals bevestigd worden.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 12 (sp. 147). Een 69-jarige metselaar had sinds 3 maanden klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name diarrhoe, afgewisseld met enkele dagen obstipatie, tevens had hij loze aandrang, verloor hij bloed bij de ontlasting en had hij zeurende pijn links onder in de buik, die continu aanwezig was en verminderde na defaecatie. Patiënt was bij goede eetlust vermagerd.

Bij onderzoek waren in abdomine geen afwijkingen te palperen. Bij toucher was een tumor te voelen.

Bij de faeces werd macroscopisch zichtbaar bloed verloren.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 76 pct.

Rectoscopie: op 9 cm van de anus een gemakkelijk bloedende ulcererende tumor; proefexcisie: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto werd niet gemaakt.

Patiënt werd geopereerd. Post-operatief werd de diagnose nogmaals bevestigd.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 13 (sp. 149). Een 66-jarige huisvrouw had sinds 4 maanden klachten over toenemende obstipatie, ook had patiënte last van loze aandrang en verloor zij bloed bij de ontlasting. Tevens had zij kortdurende aanvallen van krampende pijn gelocaliseerd links onder in de buik.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevoeld. Bij toucher werd aan de voorzijde van het rectum een harde hobbelige verhevenheid op 7 cm van de anus gevoeld.

Patiënte verloor bloed bij de faeces. Het haemoglobinegehalte bedroeg 65 pct.

Bij *rectoscopie* werd een necrotiserende tumor gezien, die ongeveer de helft van de omtrek van het rectum innam. Biopsie: adeno-carcinoma recti.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

Bij operatie bleek zich een ongeveer cocoonoot-grote tumor te bevinden in het kleine bekken, waarin rectum en uterus verbakken lagen. Tevens waren er metastasen in klieren en de lever. Verwijdering van de tumor was niet meer mogelijk en er werd volstaan met het aanleggen van een anus praeternaturalis. Pathologisch-anatomisch onderzoek van een klier: „adeno-carcinoommetastase”.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 14 (sp. 154). Een 52-jarige huisvrouw had sinds 8 weken klachten over bloedverlies bij de ontlasting. Tevens was de eetlust verminderd en was patiënte vermagerd. Sinds 4 weken bestonden er bovendien klachten over toenemende obstipatie.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevoeld. Toucher: op 6 cm werd een papilleuze tumor gevoeld.

Bij *rectoscopisch* onderzoek kon deze bevinding bevestigd worden, bovendien was er een centrale inzinking. Biopsie: adeno-carcinoma recti.

Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 70 pct.

Colon-inloop-foto werd niet gemaakt.

Patiënte werd geopereerd. Post-operatief werd de diagnose nogmaals door de patholoog-anatoom bevestigd.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 15 (sp. 173). Een 62-jarige huisvrouw had sinds 7 maanden klachten over verandering in de defaecatie-gewoonte: met name obstipatie, afgewisseld met diarrhoe, tevens verloor zij bloed bij en vóór de ontlasting. Ook kreeg zij na de defaecatie kortdurende krampende pijnen, gelocaliseerd onder in de buik. De eetlust was goed en patiënte was niet vermagerd.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevoeld: bij toucher werd op ongeveer 10 cm van de anus een kratervormige tumor gevonden. Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 88 pct.

Rectoscopie: op 10 cm bevond zich een grote schotel-vormige tumor, die beslist als maligne imponeerde. Op 3 verschillende plaatsen werd een proefexcisie gedaan. Het oordeel van de patholoog-anatoom luidde: hoewel duidelijke atypie, toch nog geen maligniteit.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Dit was de reden, waarom tijdens de operatie, gezien de localisatie van de tumor, een proefexcisie werd gedaan om een ijscoupe van te maken. Het oordeel over de ijscoupe was: benigne poliep, met zeer sterke atypie. Na de rectumresectie bleek, dat zich in deze poliep een carcinoom had ontwikkeld.

Patiënt nr. 16 (sp. 177). Een 67-jarige man onderging 15 maanden voor deze opname een resectie voor een carcinoom van het sigmoid. Ditmaal had patiënt sinds 3 weken klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name toenemende obstipatie; ook zag hij weer bloed bij de faeces en had hij kortdurende aanvallen van krampende pijn in de onderbuik, gevolgd door op afstand hoorbare borborygmi.

Bij onderzoek werden geen afwijkingen in abdomine gevonden. Het toucher was normaal.

Met de faeces werd bloed verloren; het haemoglobinegehalte bedroeg 100 pct.

Bij *rectoscopie* werd op 13 cm een polypeuze woekering gezien, die stug van consistentie was en het macroscopisch aspect van een carcinoom had.

Een biopsie op 2 verschillende plaatsen uit deze tumor verricht, leverde geen maligne weefsel op.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt (wel 2 maanden later, zie hieronder).

Wegens een optredende ileus van de dunne darm werd patiënt geopereerd. Tijdens deze laparotomie bleek, dat er een „carcinomateus infiltraat” van de bekkenbodem bestond, waarin zowel het sigmoid, als een lus van de dunne darm opgenomen waren.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Hoewel hier geen pathologisch-anatomisch bewijs geleverd is, was een recidief in de naad toch wel zeer waarschijnlijk. Te meer, daar er 2 maanden later op de gemaakte colon-inloop-foto een stop in het recto-sigmoid bleek te zijn.

Patiënt nr. 17 (sp. 178). Een 60-jarige los-werkman had sinds 4 maanden klachten over vermagering bij goede eetlust, tevens was zijn defaecatie-gewoonte veranderd: met name obstipatie. Ook had hij last van loze

aandrang en verloor hij bloed bij de ontlasting. De laatste paar weken had hij kortdurende, krampende pijn aanvallen, onder in de buik.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gepalpeerd, bij toucher werd een krater-vormig ulcus op ongeveer 7 cm geveld.

Patiënt verloor bloed met de ontlasting, het haemoglobinegehalte bedroeg 78 pct.

Rectoscopie de bij toucher gevonden afwijkingen werden rectoscopisch bevestigd. Biopsie: adeno-carcinoma recti.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

Patiënt werd geopereerd. Post-operatief werd de diagnose nogmaals bevestigd.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 18 (sp 185). Een 78-jarige man had sinds 6—7 weken klachten over langzaam toenemende obstipatie, voorts was hij bij goede eetlust vermagerd. Bij de faeces werd geen bloed gezien. De laatste paar dagen voor opname had patiënt aanvallen van kortdurende, krampende pijn gelocaliseerd onder in de buik, daarenboven was hij op de dag van opname misselijk en moest hij braken. Hij werd onder de diagnose „acute appendicitis” opgenomen. Bij onderzoek van het abdomen waren geen tekenen van een „acute buik” aanwezig. Abnormale weerstanden werden niet gevoeld en ook het toucher bleek normaal te zijn. Patiënt werd in observatie gehouden. De reactie op occult bloed in de faeces bleek bij herhaling positief.

Het haemoglobinegehalte in het bloed handhaafde zich echter op 80 pct, maar het lage serumijzergehalte en het hoge latente ijzerbindend vermogen wezen toch in de richting van een ijzerverlies.

Dit was de reden om de tractus digestivus röntgenologisch te controleren. Hierbij werden zowel wat het colon als wat de oesophagus, de maag en het duodenum betreft geen afwijkingen gevonden.

Wel bleek het colon moeilijk leeg te defaceren na vulling met barium.

De *rectoscopie* bracht de diagnose op 11 cm van de anus een polypeuze woekering. Proctoscopia: adeno-carcinoma recti.

Patiënt werd geopereerd. Post-operatief werd de diagnose opnieuw bevestigd.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 19 (sp 196). Een 73-jarige huisvrouw had sinds 2—3 weken klachten over toenemende obstipatie, terwijl zij bovendien bloed bij de faeces verloor. Patiënte voelde zich overigens volkomen gezond. Zij had geen pijn, geen loze aandrang. Ook was zij niet vermagerd.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gepalpeerd. Bij toucher werd in het rectum een bloemkool-vormig gezwel gevonden. Er was bloed aan de handschoen.

Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 95 pct.

Rectoscopie op 7 cm werd een gesteelde tumor met necrotisch centrum gezien. Biopsie: adeno-carcinoma recti.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

Patiënte werd geopereerd.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 20 (sp. 202). Een 82-jarige man had sinds een half jaar klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, en wel frequente, harde ontlasting van kleine hoeveelheden faeces. Ook loze aandrang. Soms werd er bloed met de faeces verloren. Patiënt was vermagerd bij goede eetlust. Hij had geen pijn.

Bij onderzoek waren in het abdomen geen afwijkingen te palperen.

Bij toucher werd een harde, hobbelige verhevenheid gevoeld, die aanleiding gaf tot vernauwing van het darmlumen.

Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 60 pct.

Rectoscopie: op 5—6 cm van de anus bevond zich een stugge vernauwing die gemakkelijk bloedde. Proefexcisie hieruit leverde de histologische diagnose: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto: deze werd niet gemaakt.

Patiënt werd geopereerd.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 21 (sp. 078 L). Een 70-jarige man had sinds vrij lange tijd een verandering in zijn defaecatie-gewoonte bemerkt, en wel toenemende obstipatie, soms gedurende enkele dagen diarrhoe. Tevens verloor hij bloed bij de defaecatie.

Bij onderzoek van het abdomen werden geen afwijkingen gevonden.

Toucher: bloed aan de handschoen. Geen pathologische weerstanden palpabel.

Rectoscopie: op 14 cm van de anus bevond zich een kratervormig ulcus, met opgeworpen randen. Proefexcisie: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto: werd niet gemaakt.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt werd geopereerd.

Patiënt nr. 22 (sp. 092 L). Een 73-jarige man bemerkte ruim een jaar voor opnemng een verandering in zijn defaecatie-gewoonte, met name obstipatie, afgewisseld met diarrhoe. Bovendien werd slijm en bloed met de faeces verloren. Patiënt was bij goede eetlust vermagerd, hij had geen pijn. Bij onderzoek van het abdomen werden geen afwijkingen gevonden: bij toucher werd een kratervormig ulcus gevoeld.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 91 pct.

Bij *rectoscopie* werden de bevindingen van het toucher bevestigd.

Proefexcisie: adeno-carcinoma recti.

Colon-inloop-foto: deze werd niet gemaakt.

Patiënt werd geopereerd.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 23 (sp. 140 L). Een 75-jarige huisvrouw had sinds een half jaar klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, en wel toenemende obstipatie en lozing van slijm en bloed. Patiënte had geen pijn en was niet vermagerd.

Bij onderzoek van het abdomen werden geen afwijkingen gevonden. Bij toucher werd een tumor gevoeld.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 87 pct.

Rectoscopie: polypeuze tumor op 10 cm van de anus. Proefexcisie: adeno-carcinoma recti.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt. Patiënte werd geopereerd.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 24 (colonspoeling 002). Een 82-jarige vrouw, bij wie 8 jaar voor haar opneming de diagnose diverticulosis coli was gesteld, klaagde sinds 2—3 maanden over veranderde defaecatie-gewoonte, met name obstipatie, afgewisseld met diarrhoe. Eenmaal had patiënte bloed bij de faeces gezien, ook had zij sinds enkele weken krampende pijn links onder in de buik, die voornamelijk vóór de defaecatie optrad en door flatus en/of defaecatie verminderde of verdween. Haar eetlust was afgenomen en patiënte was vermagerd.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevoeld; evenmin bij het toucher.

In de faeces werd steeds occult bloed gevonden, terwijl het haemoglobinegehalte van 90 pct tot 72 pct daalde.

De *rectoscopie* liet geen afwijkingen zien.

Colon-inloop-foto: in knie-elleboogligging gelukte het slechts het contrastmiddel in te brengen tot het recto-sigmoid. Het uiteinde van het contrastmiddel gaf niet duidelijk het beeld van een stop, mogelijk wees dit alléén op incontinentie.

Colon-foto (contrastmiddel per os): uitgebreide diverticulosis van colon descendens en het sigmoid.

Men besloot tot een proeflaparotomie, waarbij een adeno-carcinoma van het sigmoid werd gevonden.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 25 (sp. 008). Een 75-jarige man werd ruim 6 weken voor deze opneming geopereerd wegens een adeno-carcinoom van het sigmoid. Resectie van het sigmoid was niet meer mogelijk geweest, bovendien waren er veel metastasen. Er werd volstaan met het aanleggen van een anus praeternaturalis.

Bij de huidige opneming bestond er een ileus van de dunne darm, die met conservatieve middelen genas. Van een laparotomie werd afgezien, evenals van verder onderzoek.

De *cytologische diagnose* (zonder voorbereiding verricht): „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 26 (sp. 180). Een 40-jarige huisvrouw had sinds 8 jaar klachten over bloedverlies bij de faeces. Pas sedert 2 maanden had zij klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name obstipatie, afgewisseld met diarrhoe, terwijl zij bij normale eetlust wat vermagerd zou zijn. Ook had zij sinds enkele weken continu aanwezige, zeurende pijn links onder in de buik.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden. Ook het toucher was normaal.

Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 85 pct.

Bij *rectoscopie* werd op 19 cm van de anus een zeer mobiele, ruim nootgrote poliep gezien. Biopsie: adeno-carcinoma coli.

De *colon-inloop-foto* vertoonde geen afwijkingen

Patiënte werd geopereerd. Pathologisch-anatomisch was van dit adeno-carcinoma niet duidelijk meer uit te maken of hier sprake was van een maligne gedegeneerde poliep

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 27 (sp. 197). Een 54-jarige huisvrouw werd 7 maanden voor de huidige opname elders geopereerd wegens een adeno-carcinoma van het sigmoid. Sinds 2 maanden had patiënte weer klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name diarrhoe. Er was geen bloedverlies bij de faeces, wel krampende pijn links onder in de buik, moeheid en vermagering bij slechte eetlust.

Bij onderzoek van het abdomen werd behoudens een in de mediaanlijn verlopend litteken, onder in de buik een bij druk pijnlijke, niet duidelijk afgrensbare weerstand links gevoeld.

Bij *toucher* werd op ongeveer 8 cm een vaste weerstand gevoeld in het cavum Douglasi. Er was bloed aan de handschoen.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 70 pct en daalde tot 50 pct.

Rectoscopie: het was slechts mogelijk de rectoscoop tot 13 cm in te brengen. Er werden veel slijm en stolsels gezien. Biopsie leverde alléén benigne weefsel op.

Een *colon-inloop-foto* werd niet gemaakt.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”. Er werd getracht met bloedtransfusies patiënte in betere conditie te brengen. Er ontstond echter anurie, veroorzaakt door druk op de ureteren van buiten af; deze druk kon rechts met een katheter overwonnen worden, links gelukte het niet.

Nadat aldus de afvoer uit de rechter nier weer hersteld was, werd enige uren later plotseling een cerebraal proces duidelijk, dat tot uiting kwam in bewusteloosheid en linkszijdige parese.

Patiënte overleed. Bij obductie bleek in de anastomose-naad een recidief te bestaan van het destijds geopereerde adeno-carcinoma, de linker ureter liep in de daar aanwezige tumormassa, en op de rechter ureter werd door metastasen druk uitgeoefend.

Patiënt nr. 28 (sp. 208). Een 71-jarige man had sinds 6 maanden een verandering in zijn defaecatie-gewoonte bemerkt, namelijk toenemende obstipatie. De laatste maanden verloor hij af en toe bloed bij de faeces; ook voelde hij kortdurende, krampende pijnen links onder in de buik gelocaliseerd, die verdwenen door defaecatie.

Bij onderzoek van het abdomen en bij *toucher* werden geen afwijkingen gevonden, wel was er bloed aan de handschoen.

Het haemoglobinegehalte was 85 pct.

Rectoscopie op 25 cm werd een tumor gezien. Proctoflexie: adeno-carcinoma coli.

Colon-inloop-foto: verdacht voor het bestaan van een neoplasma in het sigmoid.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt werd geopereerd.

Patiënt nr. 29 (sp. 005). Een 76-jarige huisvrouw had sinds enige jaren klachten over moeheid, algemene malaise en vermagering bij goede eetlust. Tevens was de defaecatie-gewoonte veranderd, met name toenemende obstipatie. Sinds enige dagen had patiënte krampende pijnen in kortdurende aanvallen, gelocaliseerd onder in de buik, bovendien was de buik opgezet en had patiënte geen defaecatie of flatus meer gehad. Bij opneming bleek er een ileus van de dikke darm te bestaan. Er werd een coecumfistel aangelegd, tijdens de laparotomie was het niet mogelijk een oordeel te krijgen over de oorzaak van dit proces. Nadat patiënte van deze operatie was hersteld kon het onderzoek uitgebreid worden.

De *rectoscopie* mislukte 2 maal (onvoldoende schoon).

Op de *colon-inloop-foto* werd een onregelmatig contour-defect gezien hoog in het sigmoid.

Patiënte werd weer geopereerd. Er bleek een adeno-carcinoma sigmoidei te bestaan.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 30 (sp. 013). Een 65-jarige man had sinds 6—7 maanden klachten over toenemende obstipatie met vermagering bij goede eetlust. 5 Weken voor zijn opneming werd hij elders geopereerd voor een reeds jaren bestaan hebbende liesbreuk links. De klachten bleven voortduren, bovendien kreeg patiënt klachten over krampende pijn, kortdurend, rechts onder in de buik; deze pijn verminderde door flatus en/of defaecatie, ook werd er bloed bij de faeces gezien. Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden, ook het toucher was normaal.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 100 pct.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: halverwege het sigmoid bevond zich een onregelmatig contour-defect, dat zeer verdacht was voor een neoplasma. Patiënt werd geopereerd; er bleek een adeno-carcinoma van het sigmoid te zijn.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 31 (sp. 024, 0255, 119). Een 39-jarige man werd sinds 6 jaar gecontroleerd wegens een uitgebreide polyposis coli van de gehele dikke darm, welke diagnose zowel bij toucher, rectoscopie als op de colon-inloop-foto herhaalde malen bevestigd werd. De laatste jaren had patiënt, die in matig goede voedingstoestand verkeerde en niet vermagerde, als enige klacht bij perioden diarrhoe. Aanvankelijk was er wel bloed zichtbaar bij de faeces, de laatste tijd niet meer. Hoewel er klinisch geen aanknopingspunten bestonden voor het bestaan van een carcinoom, werd besloten patiënt een colon-resectie te adviseren, gezien de grote kans op maligne ontaarding van een of meer van de poliepen. Deze operatie werd verricht, waarbij het ileum in het rectum werd gehecht. Na de operatie bleek, dat zich een klein adeno-carcinoom in het colon descendens bevond. Het gehele colon was bezaaid met poliepen, die varieerden in grootte.

De *cytologische diagnose*: zekerheidshalve werd patiënt 2 maal gespoeld op achtereenvolgende dagen.

De uitslag van de eerste spoeling: „waarschijnlijk positief”.

Die van de tweede spoeling: „waarschijnlijk negatief”.

(Mogelijk was het beter geweest deze tweede spoeling enkele dagen uit te stellen, opdat meer cellen aanwezig geweest zouden zijn).

Patiënt bleef onder controle en regelmatig werden poliepen uit het rectum verwijderd. 9 Maanden later werden rectoscopisch op 15 cm van de anus weer verscheiden in een tros gegroepeerde poliepen gezien. Door het macroscopische aspect vreesde men voor maligne ontanding. Pathologisch-anatomisch was er echter alleen sprake van goedaardige poliepen.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk negatief”.

Patiënt maakt het thans (20 maanden na de eerste operatie) goed.

Patiënt nr. 32 (sp. 060, 072, 145). In Juli 1955 werd een 73-jarige man opgenomen ter observatie wegens een half jaar bestaande klachten over kortdurende, krampende pijnaanvallen, die nu eens links dan weer rechts onder de ribbenboog begonnen en uitstraalden naar de onderbuik. De klachten werden minder na defaecatie; deze was zeer onregelmatig geworden, terwijl af en toe wat bloed bij de faeces werd gezien. Patiënt was vermagerd bij slechte eetlust.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gepalpeerd, terwijl bij het toucher alleen haemorrhoiden gevonden werden.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 105 pct; de faeces bevatten macroscopisch bloed; dit werd aan de haemorrhoiden geweten, daar de bevinding bij *rectoscopie* en de *colon-inloop-foto* normaal waren.

De patiënt bleef onder controle van een internist; de klachten namen toe in intensiteit en op een *colon-inloop-foto*, die in November 1955 gemaakt werd, was een nauw, flardig begrensd gedeelte te zien in het colon descendens; bij nadere beschouwing van de enkele maanden eerder gemaakte foto's, zag men op deze plaats toen reeds een verdacht beeld, dat echter gemaskeerd werd door een sterk naar boven verplaatst sigmoid. Patiënt werd geopereerd; er was een adeno-carcinoma van het colon descendens aanwezig.

In Maart 1957 werd patiënt weer opgenomen met recidief van de bovengenoemde klachten.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden. Bij toucher: haemorrhoiden en een wat forse prostaat.

Rectoscopie: tot 20 cm van de anus geen afwijkingen; verder inbrengen van het instrument was door spasmen niet mogelijk.

De *colon-inloop-foto* vertoonde geen duidelijke afwijkingen. Desondanks werd een recidief op de anastomosenaaft waarschijnlijk geacht.

Patiënt werd geopereerd. Er bleek inderdaad een recidief van het adeno-carcinoma in de anastomosenaaft te bestaan.

De *cytologische diagnose*: „Waarschijnlijk positief” (2 maal onderzocht, daar de cytologische diagnose met de rectoscopische of röntgenologische bevindingen niet overeen stemde).

In December 1957 werd patiënt weer opgenomen met defaecatie-klachten. Het onderzoek en toucher leverden geen aanwijzingen voor het bestaan van een recidief.

Rectoscopie: op 18 cm „poliep en vaste, gladde tumor”, die gemakkelijk bloeden.

De pathologisch-anatomische diagnose, gebaseerd op de proefexcisie: „dit is een tumor-vrij darm-ulcus”.

Colon-inloop-foto: er bestaat een vernauwing op de overgang van het sigmoid naar het colon descendens. Deze vernauwing kan of een benigne vernauwing van de anastomose zijn of een lokaal recidief. Patiënt werd weer geopereerd. Er bleek alléén een benigne stenose te bestaan.
De cytologische diagnose: „waarschijnlijk negatief”.

Patiënt nr. 33 (sp. 128, 131). Een 70-jarige vrouw had sinds ruim 4 jaar langzaam toenemende klachten over obstipatie. Deze klachten waren de laatste maanden zeer sterk verergerd, tevens was patiënte vermagerd bij slechte eetlust. Ook was zij in toenemende mate moe geworden en had zij kortdurende aanvallen van krampende pijnen, gelocaliseerd boven in de buik en gevolgd door borborygmi.

Bij onderzoek werden in abdomine en bij toucher geen afwijkingen gevonden.

Faeces op occult bloedverlies positief. Haemoglobinegehalte 80 pct.

Rectoscopie: normaal.

Colon-inloop-foto: de 1e foto, een maand voor opneming gemaakt, was normaal. 2e Foto: stenoserend proces halverwege het colon descendens. Patiënte werd geopereerd. Er bleek een adeno-carcinoma van het colon descendens te bestaan.

De cytologische diagnose: „verdacht voor carcinoom”. Een tweede spoeling mislukte om technische redenen (foute fixatie).

Patiënt nr. 34 (sp. 159). Een 60-jarige huisvrouw had sinds 2 maanden klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name diarrhoe. Tevens kreeg patiënte klachten over krampende pijn aanvallen links onder in de buik gelocaliseerd. Deze pijnen traden meestal dadelijk na de maaltijd op, waarom patiënte niet meer durfde te eten. Ook vermagerde zij. De laatste weken voor opneming zag zij bloed bij de ontlasting.

Bij onderzoek werd links onder in de buik een sinaasappel-grote tumor gepalpeerd. Het toucher was normaal.

Met de faeces werd bloed verloren.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 86 pct.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: een flinke, flardig begrensde vernauwing op de overgang van het colon descendens in het sigmoid.

Patiënte werd geopereerd. Pathologisch-anatomisch werd de diagnose gesteld op adeno-carcinoma van de dikke darm.

De cytologische diagnose: „verdacht voor carcinoom”.

Patiënt nr. 35 (sp. 160). Een 62-jarige garage-chef werd opgenomen met een ileus van de dikke darm. Het bleek, dat patiënt sinds 3—4 maanden kortdurende aanvallen van krampende pijn links in de buik had. De defaecatie-gewoonte was niet veranderd, op het aspect van de faeces had patiënt niet gelet. Er werd een coecum-fistel aangelegd, waarbij een metastase werd gevonden in het mesenterium.

Zodra de toestand van patiënt toeliet het onderzoek uit te breiden werd een *colon-inloop-foto* gemaakt. Hierop bleek, dat er een stenose bestond laag in het colon descendens; het lumen was over enkele centimeters vernauwd tot de dikte van een potlood.

Patiënt werd geopereerd. Er bleek een carcinoom van het colon descendens te bestaan, met talrijke metastasen.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk negatief”; zowel microscopisch als macroscopisch was er echter sprake van een sterke verontreiniging.

Patiënt nr. 36 (sp. 080 L). Een 65-jarige huisvrouw werd opgenomen met een ileus van de dikke darm. Bij laparotomie bleek er een tumor te bestaan in het colon descendens, in eerste instantie werd een anus praeter-naturalis op het colon transversum aangelegd.

Rectoscopie en *colon-inloop-foto* werden niet verricht resp. gemaakt.

Nadat patiente van bovengenoemde ingreep voldoende hersteld was, werd een colonresectie gedaan. Pathologisch-anatomisch bleek er een adenocarcinoma van het colon descendens aanwezig te zijn.

De *cytologische diagnose* „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 37 (sp. 026 en 027). Een 68-jarige man had sinds 6 maanden klachten over moeheid en vermagering bij goede eetlust. Tevens had hij zeurende pijn rechts onder in de buik, hij had geen verandering in de defaecatie-gewoonte opgemerkt, ook werd geen bloed bij de ontlasting gezien. Zes weken vóór opname had patient gedurende ongeveer 1 dag aanvallen van hevige kortdurende pijn voornamelijk rechts in de buik gelocaliseerd. Vervolgens kreeg patient gedurende een paar dagen diarree, daarna verdwenen de pijnklachten. Wel was het patient opgevallen, dat zijn buik dikker geworden was.

Bij onderzoek werd in abdomine enige centimeters onder het midden van de rechter ribbenboog een harde, bewegelijke tumor gevonden, die iets groter was dan een jaffa-sinaasappel.

De faeces werden niet op occult bloedverlies onderzocht. Het haemoglobine-gehalte in het bloed bedroeg 60 pct.

Rectoscopie werd niet verricht.

Op de *colon-inloop-foto* werd geen vulling van het colon ascendens verkregen, terwijl er een onregelmatig begrensde „stop” bestond bij de flexura hepatica.

Bij operatie bleek op de plaats, waar de primaire tumor verwacht werd, een groot infiltraat te liggen, bovendien werden er talrijke metastasen waargenomen. Inzicht in de anatomie kon niet verkregen worden. Een resectie was niet meer mogelijk. Op een verwijderde lymphklier-metastase stelde de patholoog-anatoom de diagnose „adenocarcinoom-metastase, gezien het type, geen bezwaar tegen colon-carcinoom”.

De *cytologische diagnose* „Waarschijnlijk positief”.

Patiënt werd 2 maal gespoeld (op verschillende dagen) daar de eerste spoeling macroscopisch verontreinigd leek. Op beide spoelingen kon de bovenvermelde diagnose gesteld worden.

Patiënt nr. 38 (sp. 033). Een 62-jarige vrouw, lijdend aan een aorta-stenose en hyperthyreoidie, had sinds 3 maanden voor de opname kortdurende krampende pijnen, gelocaliseerd rechts boven in de buik, die soms gevolgd werden door hoorbare borborygmi. Er was geen verandering in de defaecatie-gewoonte, patiente lette niet op het aspect van de faeces.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gepalpeerd, ook het toucher was normaal.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 50 pct; de faeces werden niet gecontroleerd op bloedverlies.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: een locale, flardige vernauwing was dicht bij de flexura hepatica in het colon transversum te zien.

Patiënte werd geopereerd; er bleek een adeno-carcinoma coli te bestaan, gelocaliseerd op 1 cm van de flexura hepatica.

De *cytologische diagnose*: „verdacht voor het aanwezig zijn van een carcinoom”.

Patiënt nr. 39 (sp. 132). Een 65-jarige huisvrouw had sinds 4—5 maanden klachten over moeheid, algemene malaise en vermagering bij goede eetlust. De laatste 2—3 maanden was de defaecatie-gewoonte veranderd, met name defaecatie van ongevormde faeces, waarbij geen bloed gezien werd. Tevens kreeg zij last van stekende pijnen rechts onder in de buik, die in kortdurende aanvallen optraden.

Bij onderzoek werd in abdomine een sinaasappel-grote harde tumor gevonden in het rechter bovenkwadrant; deze tumor ging niet met de ademhaling op en neer. Het toucher was normaal.

Met de faeces werd occult bloed verloren.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 72 pct en daalde tot 60 pct.

Rectoscopie: normaal.

Colon-inloop-foto: grote gelobde tumor van ten minste 10 cm geheel rechts in het colon transversum, nog zonder stenose.

Patiënte werd geopereerd. Er bleek een adeno-carcinoma coli te bestaan vlak bij de flexura hepatica.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 40 (sp. 157). Een 42-jarige huisvrouw had sinds 4 maanden klachten over kortdurende pijn aanvallen, gepaard met bewegingsdrang, zonder braken, gevolgd door luide borborygmi.

Patiënte was vermagerd, terwijl de eetlust was afgenomen. De defaecatie-gewoonte was niet veranderd, er werd geen bloed bij de ontlasting gezien. Bij onderzoek was juist boven de navel een mandarijn-grote tumor palpabel.

Bij toucher werden geen afwijkingen gevonden.

De reactie op occult bloedverlies in de faeces was bij herhaling positief.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 78 pct.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: er werd een onscherp begrensde vernauwing gezien in het colon transversum.

Patiënte werd geopereerd. Er bleek een vuist-grote tumor, uitgaande van het colon transversum, te bestaan, ook werden op talrijke plaatsen metastasen aangetroffen. De chirurg beperkte zijn ingreep tot het aanleggen van een anastomose.

Patiënte overleed 2 maanden later. Obductie was niet mogelijk.

Hoewel hier geen pathologisch-anatomische controle heeft plaats gehad, behoeft toch aan de diagnose niet getwijfeld te worden.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk negatief”. De preparaten waren door faeces-resten sterk verontreinigd.

Patiënt nr. 41 (sp. 053). Een 75-jarige man had sinds 4—5 maanden klachten over verandering van defaecatie-gewoonten, met name obstipatie afgewisseld met diarrhoe. Tevens was patiënt vermagerd bij slechte eetlust en moe geworden. Sinds 3 maanden had hij krampende, kortdurende pijnen onder in de buik, die niet samenhangen met de defaecatie, ook zag hij af en toe bloed bij de faeces. De laatste tijd bestond er loze aandrang. Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevonden, bij toucher echter: een waarschijnlijk gesteelde tumor op 5 cm van de anus.

Rectoscopie: zowel op 5 als op ongeveer 20 cm werd een noot-grote gesteelde tumor gezien. Er werd een biopsie verricht uit de polypeuze tumor, gelocaliseerd op 20 cm. Het oordeel van de patholoog-anatoom luidde: slechts zeer licht atypisch epitheel.

Bij een tweede *rectoscopie* werd proefexcisie gedaan uit de tumor, gelocaliseerd op 5 cm. Dit bleek een hoog gedifferentieerd adeno-carcinoma te zijn.

Colon-inloop-foto: het rectum bevatte enkele, wat onregelmatige defecten, doch hierover kon moeilijk een oordeel gegeven worden.

In de buurt van de flexura hepatica was een druiven-grote, constant aanwezige opheldering te zien, die mogelijk door een poliep was veroorzaakt. Patiënt werd geopereerd. Er bleek op 25 mm van de anus een polypeuze tumor aanwezig te zijn; hoewel het epitheel slechts matige hyperchromasie of polymorphie vertoonde, werd er toch doorgroei in de submucosa en muscularis waargenomen: adeno-carcinoma recti, waarschijnlijk ontstaan uit een poliep. Op 150 mm en op 155 mm van de anus bevonden zich eveneens 2 poliepen, waarvan het epitheel hetzelfde beeld toonde, nu echter zonder dat infiltrerende groei was opgetreden.

Ook in de flexura hepatica werden verscheiden poliepen aangetroffen, waarvan een, een ulcererend oppervlak vertoonde. Dit bleek een adeno-carcinoma coli te zijn; de cellen bevatten hier grote donkere, plompe, polymorphe kernen, die rijk aan mitosen waren.

Het *cytologische onderzoek*: bij het uitvoeren van de colonspoeling werd de rectumcanule tot 15 cm van de anus opgevoerd, daar het de bedoeling was een cytologische indruk te krijgen zowel over de aldaar als over de in de flexura hepatica gevonden afwijkingen.

De *cytologische diagnose*: „verdacht voor carcinoom”.

Patiënt nr. 42 (sp. 189). Een 70-jarige huisvrouw had sinds 1½ jaar 2—3 maal per maand gedurende enkele dagen waterdunne diarrhoe, samen gaand met aanvallen van krampende pijnen gelocaliseerd rechts onder in de buik. Deze aanvallen namen toe, zowel in frequentie als in intensiteit. Patiënte was bij verminderde eetlust vermagerd. Zij bleek echter ook te lijden aan diabetes mellitus.

Bij de ontlasting werd geen bloed gezien.

Bij onderzoek van het abdomen werd een sinaasappel-grote, harde vaste weerstand, rechts naast de navel gevonden. Het toucher was normaal.

Rectoscopie werd niet verricht.

Met de faeces werd geen occult bloed verloren, het haemoglobinegehalte van het bloed bedroeg 90 pct.

Op de *colon-inloop-foto* werd een constante vernauwing, flardig begrensd, in het colon ascendens gezien.

Bij operatie bleek een carcinoom van het colon ascendens te bestaan, verder werden zeer veel metastasen gevonden. Resectie was niet meer mogelijk. Er werd een ileo-transversotomie aangelegd. Een proefexcisie stelde de patholoog-anatoom in staat de diagnose „adeno-carcinoma” coli te stellen.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 43 (sp. 142 L). Een 74-jarige huisvrouw was sedert een half jaar vermagerd bij goede eetlust. Sinds 4 maanden had zij een verandering in de defaecatie-gewoonte opgemerkt, en wel diarrhoe. Ook was patiënte de laatste tijd zeer moe geworden. Pijn had zij niet.

Bij onderzoek van het abdomen werd een mandarijn-grote weerstand gevoeld, rechts naast de navel. Het toucher was normaal.

Met de faeces werd occult bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 51 pct.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: een circulaire tumor, ter grootte van een sinaasappel, halverwege het colon ascendens. Patiënte werd geopereerd.

De pathologisch-anatomische diagnose: adeno-carcinoma coli.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 44 (sp. 009). Een 63-jarige huisvrouw had sinds 10 maanden voor de opnemng klachten over langzaam toenemende moeheid en gewichtsverlies bij slechte eetlust. Er had zich geen duidelijke verandering in de defaecatie-gewoonte voorgedaan; patiënte had geen bloed bij de faeces gezien.

Bij onderzoek werden in abdomine geen afwijkingen gevoeld. Het toucher was normaal.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 60 pct, het serum-ijzergehalte 53 pct en de latente ijzerbindende capaciteit 34 pct. In de faeces werd bij herhaling occult bloed gevonden.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: grote weke delen massa in het coecum, die zeer waarschijnlijk grotendeels berustte op een invaginatie, mogelijk gecombineerd met een tumor. Het beeld doet in mindere mate denken aan een faeculoom. Men vermoedde een coecumtumor, die bij operatie inderdaad bleek te bestaan; de pathologisch-anatomische diagnose luidde: adeno-carcinoma van het coecum.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 45 (sp. 030). Een 64-jarige huisvrouw had sinds 9 maanden vage atypische klachten boven in de buik gelocaliseerd. Zij was vermagerd bij slechte eetlust. De defaecatie-gewoonte, sinds jaren bestaande obstipatie, was niet duidelijk veranderd. Patiënte klaagde over toenemende moeheid. De buik was bij herhaling niet goed te onderzoeken door de bestaande spierspanning. Bij toucher werd een knobbeltje in het cavum Douglasi gevoeld.

Een proefpunctie hieruit leidde niet tot een duidelijke pathologisch-anatomische diagnose.

De faeces bevatten bij herhaling occult bloed, terwijl het haemoglobinegehalte daalde van 74 pct tot 52 pct.

Bij *rectoscopie* werden 2 maal geen afwijkingen gevonden.

Colon-inloop-foto: normaal.

Röntgenonderzoek van oesophagus, maag en duodenum: normaal.

Aanvankelijk had er poliklinisch een lichte pylorusstenose bestaan, waarvan de aetiologie niet duidelijk werd.

Cytologisch maagonderzoek (Knappe): uitsluitend lichte atypie der cellen, zoals dit bij ontstekingen meer gezien wordt.

Cytologisch colononderzoek: „verdacht voor carcinoom”.

Besloten werd tot proeflaparotomie. Er bleek een sinaasappel-grote stenoserende tumor van het coecum te bestaan met talrijke metastasen. Deze tumor was niet meer te verwijderen. Een maand na deze operatie overleed patiënte ten gevolge van een longembolus. Er bleek bij obductie een adeno-carcinoma cecii te bestaan.

Patiënt nr. 46 (sp. 046). Sinds 2½ jaar had deze 67-jarige gepensioneerde brouwersknecht klachten over het plotseling krijgen van bloed in de mond. Dit ging niet gepaard met hoesten, neussnuiten, of braken; ook was patiënt moe geworden, hij was aangekomen in gewicht en de ontlasting was regelmatig. Patiënt werd ter observatie opgenomen (maart 1955).

Bij onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, ook het toucher was normaal.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 60 pct. De faeces bleken steeds occult bloed te bevatten. Het serum-ijzergehalte was laag en het ijzerbindend vermogen hoog. Bij een uitgebreid haematologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De geconsulteerde keel-, neus- en oorarts (*Dokkum*) en de geconsulteerde longarts (*Dröes*) konden geen afwijkingen vinden, afgezien van een chronische bronchitis.

Een röntgen-onderzoek van de gehele tractus digestivus leverde geen bijzonderheden op.

Ook de *colon-inloop-foto* werd als normaal beoordeeld, behoudens enige divertikels in het sigmoid. Patiënt werd met ijzerpreparaten behandeld, waarop de anaemie genas. Hij werd verder poliklinisch gecontroleerd, daar de diagnose niet vast stond.

Ruim een jaar later werd patiënt opgenomen, onder de verdenking van een maagcarcinoom. Ook nu weer bleek een ijzergebreksanaemie te bestaan door acuut bloedverlies in de faeces.

Patiënt werd even uitvoerig onderzocht als bij de eerste opname. Ook nu weer werden geen afwijkingen gevonden (*rectoscopie* normaal, *colon-inloop-foto* als boven). Patiënt werd aangeraden onder poliklinische controle van een internist te blijven, daar ook nu de reden van de anaemie, die goed reageerde op ijzerpreparaten, niet werd gevonden. Patiënt ontrok zich echter aan deze controle.

Een jaar later zagen wij hem weer terug. Hij bleek sinds 15 maanden last te hebben van veranderde defaecatie-gewoonte met name normale defaecatie, afgewisseld met kortdurende perioden van diarrhoe. (Dit was destijds geweten aan de bestaande achylia gastrica). Sinds 5 maanden was hij in toenemende mate moe geworden en vermagerd, terwijl hij sinds 2—3

maanden, een zeurende, continu aanwezige pijn rechts onder in de buik voelde.

Bij onderzoek werd een grote vaste harde weerstand gevoeld in de coecumstreek.

Het toucher was normaal. Het haemoglobinegehalte bedroeg 50 pct; de reactie op occult bloedverlies in de faeces was nog steeds positief.

Rectoscopie werd thans niet verricht.

De *colon-inloop-foto* gaf een mandarijn-groot onregelmatig begrensd vormsel te zien in het coecum. Wanneer men deze laatste foto vergeleek met de twee voorafgaande, zou men het oordeel over deze twee in zoverre moeten wijzigen, dat het coecum zich destijds onvoldoende had gevuld om een juist oordeel te kunnen vormen.

Patiënt werd geopereerd. Direct achter de valvula Bauhini bevond zich een polypeuze circulaire tumor en wel een adeno-carcinoma coeci.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 47 (sp. 139). Een 39-jarige huisvrouw had sinds 2 maanden klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name diarrhoe, afwisseld met normale defaecatie, verder was zij bij slechte eetlust vermagerd. Ook had zij last van zeurende pijn, niet duidelijk in abdomine te localiseren en bijna steeds aanwezig.

Bij onderzoek werd een grote tumor in de coecumstreek gevonden en een klier links supraclaviculair. Het toucher was normaal. De occult bloedreactie in de faeces was positief.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 60 pct.

Rectoscopie werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: ruimte-beperkend proces in het coecum.

De genoemde klier bleek een carcinoommetastase van het adeno-carcinoom type te zijn. Bij operatie bleek een grote coecumtumor te bestaan, overal waren in abdomine metastasen, zodat van een resectie afgezien werd en een ileotransversotomie werd aangelegd.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk negatief”.

Patiënt nr. 48 (sp. 152). Een 64-jarige huisvrouw had sinds 2 maanden klachten over verandering in de defaecatie-gewoonte, met name diarrhoe, tevens had zij kortdurende pijnaanvallen rechts onder in de buik gelocaliseerd. Patiënte was bij goede eetlust vermagerd. Bij de ontlasting werd geen bloed gezien.

Bij onderzoek werd een pasteuze weerstand gevoeld rechts onder in de buik. Het toucher was normaal.

Het haemoglobinegehalte bedroeg 80 pct. Bloedverlies in de faeces werd niet gecontroleerd.

Rectoscopie werd niet verricht.

Op de *colon-inloop-foto* was een wat flardig begrensd gebied in het coecum te zien.

Bij operatie bleek een coecumtumor aanwezig te zijn, die verwijderd kon worden.

Pathologisch-anatomische diagnose: adeno-carcinoma coeci.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 49 (sp. 164). Een 73-jarige huisvrouw, die sinds jaren aan diabetes mellitus leed, had sedert een half jaar klachten over veranderde defaecatie-gewoonte, met name breiige ontlasting, waarbij geen bloed gezien werd. Ook vermagerde patiënte: het voorgeschreven dieet werd te veel voor haar, zodat de diabetes ontregeld raakte. De laatste twee maanden had patiënte een zeurende, voortdurend aanhoudende pijn rechts onder in de buik.

Bij onderzoek werd rechts onder in de buik een cocosnoot-grote tumor gevoeld. Het toucher was normaal.

Rectoscopie werd niet verricht.

Met de faeces werd occult bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 85 pct en daalde tot 70 pct.

Op de *colon-inloop-foto* werd een grote onregelmatige uitsparing in het coecum gezien.

Op het intraveneus pyelogram werd duidelijk, dat de rechter nier niet functioneerde. Een niertumor werd ook mogelijk geacht.

Bij operatie bleek een grote coecumtumor te bestaan; bovendien bleek de rechter nier niet aangelegd te zijn. De pathologisch-anatomische diagnose was: adeno-carcinoma coeci.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

Patiënt nr. 50 (sp. 181). Een 72-jarige man had sinds 2 jaar klachten over moeheid en algemene malaise. Tevens vermagerde hij bij goede eetlust, bovendien gevoelde hij tevens een continu aanwezige, zeurende pijn rechts onder in de buik. Elders werd een röntgenonderzoek van de tractus digestivus verricht, waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Patiënt werd behandeld met een staaldrank, waarbij hij niet veel baat vond. Ook was de defaecatie-gewoonte veranderd, met name de ontlasting werd breiig van consistentie.

De laatste weken kreeg patiënt bovendien last van kortdurende aanvallen van krampende pijn rechts onder in de buik, en nam de frequentie van de defaecatie toe.

Nu werd ook bloed bij de faeces gezien.

Bij onderzoek werd in abdomine pijn bij druk rechts onder gevonden. Het toucher was normaal.

Met de faeces werd bloed verloren. Het haemoglobinegehalte bedroeg 70 pct.

Een *rectoscopie* werd niet verricht.

Colon-inloop-foto: een voor carcinoom verdachte uitsparing in het coecum. Patiënt werd geopereerd. De pathologisch-anatomische diagnose werd gesteld op: adeno-carcinoma coeci.

De *cytologische diagnose*: „waarschijnlijk positief”.

SAMENVATTING

Aangezien het noch door rectoscopisch onderzoek, noch door colon-inloop-foto's steeds mogelijk is alle carcinomen van het colon aan te tonen, leek ons een uitbreiding van de methoden, waarmee coloncarcinomen gediagnostiseerd kunnen worden, gewenst. Wij hebben gemeend, dat het cytologisch onderzoek een methode zou kunnen zijn, die hiertoe dienstig is.

Wij hebben in het voetspoor van andere onderzoekers (*Wisselman c s*) een techniek ontwikkeld die in vergelijking met andere methoden voordelen bleek te bieden.

Het oordeel over de cytologie in het algemeen als hulpmiddel bij de carcinoomdiagnostiek loopt zeer uiteen. Voor een groot deel vindt dit zijn verklaring in de omstandigheid, dat men in het algemeen geen juiste voorstelling heeft van de beperktheid, die aan ieder cytologisch onderzoek inhaerent is. Wanneer men bij de definitie van een kwaadaardig gezwel de nadruk legt op het infiltratief groeien in het omringende weefsel en men zich bovendien voor ogen blijft houden, dat er geen karakteristieke morphologische criteria bekend zijn, waaraan een kankercel herkend kan worden, moet men tot de gevolgtrekking komen, dat de uitspraak op grond van een cytologisch onderzoek slechts een *waarschijnlijkheids*-diagnose kan zijn en dat deze niet dezelfde zekerheid kan bieden, die een histologisch onderzoek meestal geeft.

Deze beperkte waarde van het cytologisch onderzoek blijkt duidelijk bij de colonpoliepen, zelfs bij een zeer sterke graad

van atypie en polymorphie der epitheelcellen kan bij deze poliepen de infiltratieve groei — het betrouwbaarste kenmerk voor maligniteit, al is het niet het enige — ontbreken; daarentegen kan bij minder uitgesproken vormen van atypie en polymorphie der epitheelcellen de infiltratieve groei duidelijk aanwezig zijn.

Hieruit volgt dat het niet te verwachten is dat men steeds cytologisch een onderscheid zal kunnen maken tussen carcinomen en poliepen, vooral wanneer het epitheel van deze laatste sterke atypie en polymorphie vertoont.

Een andere beperking van de waarde van een cytologische diagnose is, dat het niet vinden van voor carcinoom verdachte cellen in cytologische preparaten van een orgaan, dat met deze methodiek onderzocht kan worden, niet de zekerheid biedt, dat in dat orgaan inderdaad geen carcinoom aanwezig is.

In de literatuur worden drie methoden vermeld, waarop men materiaal voor cytologisch onderzoek uit het colon kan verzamelen.

De oudste methode, waarbij men tijdens een rectoscopie het in het rectum aanwezige slijm verzamelt, is bijna uitsluitend geschikt voor laag in het colon gelocaliseerde tumoren.

Bij de tweede methode, waarbij men tijdens de rectoscopie gebruik maakt van een door *Loeb* en *Scaphier* ontwikkeld spuit-zuig-apparaat, is dit — hoewel in mindere mate — eveneens het geval.

Bij de derde methode wordt materiaal voor cytologisch onderzoek verkregen met behulp van een clysma van physiologische zoutoplossing of van de vloeistof van Ringer of wel van een gebufferde vloeistof met chymotrypsine. De gebruikte vloeistof wordt na lozing of terughevelen gesedimenteerd, uit het sediment worden uitstrijkpreparaten gemaakt, die worden gefixeerd en gekleurd.

Aan deze laatste methode hebben wij de voorkeur gegeven;

als spoelvloeistof gebruikten wij de door *Rosenthal* en *Traut* (1950, 1952) samengestelde vloeistof, die papaine bevat. Papaine is een plantaardige, pepsine-achtige vloeistof, die proteolytische enzym(en) bevat, welke geactiveerd worden door toevoeging van cysteine-hydrochloride. Deze vloeistof heeft een slijm-oplossende werking, ze laat de in het slijm gelegen cellen — het materiaal voor cytologisch onderzoek — echter intact. Uit deze proefnemingen bleek, dat genoemde vloeistof goed voldoet als spoelvloeistof; nadelige gevolgen voor de aldus onderzochte patiënten werden niet waargenomen.

Alvorens men kan overgaan tot een cytologisch onderzoek van het colon is een zorgvuldige voorbereiding van de patiënt noodzakelijk, daar verontreinigingen in de cytologische preparaten zeer storend werken.

Naar gelang van de omstandigheden gaven wij gedurende 1 of 2 dagen voor het cytologische onderzoek een calorieënrijk-, slakkenarm, vloeibaar dieet; verder kregen de patiënten op de dag(en) van voorbereiding wonderolie, mits er geen ernstige passagebelemmering aanwezig was; op de avond vóór, en de ochtend van het cytologisch onderzoek werd laudanum toegediend en werden enige reinigingsclysmata gegeven van leidingwater, waaraan 5 g glycerine per liter was toegevoegd.

Een à twee uur na deze voorbereiding werd de papaine-bevatende vloeistof ingebracht; één liter hiervan bleek voldoende om bij een juiste invoering de vloeistof het coecum te doen bereiken. Deze vloeistof werd 10 minuten in het colon gelaten en vervolgens teruggeheveld.

De teruggehevelde vloeistof werd gesedimenteerd; uit het sediment werden als routine 4 uitstrijkpreparaten gemaakt, die gefixeerd en gekleurd worden op de manier, die *Papanicolaou* in 1954 heeft beschreven.

Bij het beoordelen der preparaten viel het op, dat er reeds terstond een scheiding te maken was tussen preparaten *arm*

aan cellen en *rijk* aan cellen. Alleen bij het gezonde colon vonden wij *celarme* preparaten; hierin ziet men: plaveiselcellen, afkomstig van de anus en het onderste deel van het rectum, cilindrische of ovale cellen, kleine ronde donkere kernen, wellicht afkomstig van slijmbekercellen, macrophagen, bacteriën, kerndébri's en onverteerde voedselresten.

Bij cytologisch onderzoek van patiënten, die lijden aan carcinomen, poliepen of ontstekingen van het colon, vindt men celrijke preparaten.

Deze celrijkdom berust op het feit, dat zowel darmepitheelcellen als haematogene en histiogene elementen in deze omstandigheden in grotere hoeveelheden voorkomen dan in de cytologische preparaten van het gezonde colon.

Evenals het geval is bij de cytologische carcinoomdiagnostiek van andere organen, vindt men ook bij de cytologische diagnostiek van het coloncarcinoom de belangrijkste aanknopingspunten voor het bestaan van een carcinoom in de *celkernen*, die opvallende verschillen in vorm, grootte en kleurbaarheid vertonen; bovendien kan men een brokkelige, enigszins grove chromatinestructuur vinden en nemen de nucleoli in grootte en aantal toe. Ook de *cellichamen* zelf wisselen sterk in vorm en grootte; onderlinge verschillen zijn het duidelijkst, wanneer de cellen in groepen bij elkaar liggen; meestal zijn zij dan ten opzichte van elkaar bovendien volkomen onregelmatig gerangschikt. Zoals wij reeds hebben vermeld is de onderscheiding tussen poliepen en carcinomen cytologisch soms niet mogelijk. Ook de cytologische differentiëring tussen maligne afwijkingen en ontstekingen in een acute phase kan een enkele maal tot fouten aanleiding geven. Om het gebrek aan zekerheid, dat aan ieder cytologisch onderzoek eigen is, tot uiting te brengen, beoordelen wij onze preparaten als volgt:

- a. „waarschijnlijk positief”: in de preparaten werden veel verdachte cellen en groepen van deze cellen waargenomen;
- b. „de preparaten bevatten een matig aantal cellen, die de

- verdenking wekken afkomstig te zijn van een carcinoom",
- c „waarschijnlijk negatief" tot deze groep werden de preparaten gerekend, waarin deze soort abnormale cellen niet werden gezien

Wij waren in de gelegenheid bij 154 patiënten 193 maal een cytologisch onderzoek te verrichten

Daar wij van mening zijn, dat mededelingen over de resultaten van cytologische onderzoeken slechts zin hebben, als er voldoende controle (bij voorkeur histologisch) is verricht, zullen wij onze bevindingen indelen naar de aard dezer controle en ons oordeel over de waarde van het cytologisch onderzoek bij het herkennen van coloncarcinomen slechts baseren op die gevallen, waar deze controle voldoende is geweest. Daarom verdeelden wij de door ons onderzochte patiënten in twee hoofdgroepen

A De eerste groep omvat die patiënten, bij wie om verschillende redenen geen controle is geschied

a 32 patiënten, die 35 maal werden onderzocht ter verkrijging van ervaring in de coloncytologie, de preparaten werden, ook later, alle als „waarschijnlijk negatief" beoordeeld,

b 34 patiënten, bij wie op een bepaald tijdstip tijdens een klinische observatie argumenten bestonden om het bestaan van een coloncarcinoom aan te nemen, bij ontslag uit het ziekenhuis waren deze argumenten niet meer aanwezig, ook bij deze patiënten was het cytologisch onderzoek als „waarschijnlijk negatief" beoordeeld,

c 3 patiënten, bij wie zowel op klinische als op cytologische gronden een coloncarcinoom werd gediagnostiseerd, histologische bevestiging van deze diagnose ontbreekt, daar deze patiënten ofwel weigerden geopereerd te worden ofwel niet meer voor operatie in aanmerking kwamen,

d 2 patiënten bij wie in de cytologische preparaten een matig aantal cellen werden gezien, die de verdenking wekten

van een carcinoom afkomstig te zijn; klinisch kon dit vermoeden aanvankelijk niet bevestigd worden; 11 maanden later bleek bij beiden een coloncarcinoom te bestaan; deze diagnose kon histologisch worden bevestigd; door het beloop van de ziekte bij deze patiënten voelen wij ons gerechtigd deze twee gevallen niet als „fout-positief” te vermelden; daar controle bij het eerste onderzoek ontbreekt, werden ze echter verder buiten beschouwing gelaten;

e. 2 patiënten ondergingen een laparotomie wegens een gezwel in abdomine; de cytologische preparaten werden als „waarschijnlijk negatief” beoordeeld.

Tijdens de operatie kon niet duidelijk uitgemaakt worden of het aanwezige gezwel, dat buiten het colon zijn oorsprong vond, al of niet in open verbinding met het colonlumen stond, daar verwijdering niet meer mogelijk was.

B. De tweede groep omvat 81 patiënten, waarbij behoorlijke controle wel mogelijk was. Van deze 81 patiënten leden er 50 aan een coloncarcinoom; in 49 gevallen kon deze diagnose histologisch bevestigd worden, bij één patiënte (nr. 40) bleek het carcinoom tijdens de operatie niet meer te reseceren, zodat een histologische controle ontbreekt; het verdere beloop van de ziekte maakte de aanwezigheid van een coloncarcinoom vrijwel zeker.

Twee patiënten van genoemde 50 werden later op klinische gronden verdacht van een recidief in de anastomosenaad, die passagebelemmering veroorzaakte; het cytologisch onderzoek had toen, zoals bij histologische controle van het operatief verwijderde vernauwde darmgedeelte bleek, terecht „waarschijnlijk negatief” geluid.

Voortaan zullen wij naar deze twee patiënten en naar de hieronder volgende groep van 31 patiënten, die in alle gevallen op klinische gronden ten onrechte verdacht werden van een coloncarcinoom, verwijzen als naar de 31 + 2 groep.

Bij deze gevallen werd zekerheid voor de afwezigheid van een coloncarcinoom verkregen door resectie van het suspecte colondeel met histologisch onderzoek, of door proeflaparotomie, waarbij een enkele maal een tumor werd gevonden, die geheel buiten het colon gelocaliseerd bleek te zijn, of door poliepexstirpatie met histologisch onderzoek, of door obductie. Bij drie van deze tezamen 33 patienten stelden wij op de cytologische bevindingen ten onrechte de diagnose „waarschijnlijk positief” of „verdacht”

Een van deze patienten (blz 68) leed aan een polyposis coli, een van de ontelbare poliepen bleek histologisch een zeer sterke graad van atypie en polymorphie te vertonen, zonder dat dieptegroei werd waargenomen, ons cytologisch oordeel luidde „waarschijnlijk positief”

Bij een tweede patiente (blz 69) vonden wij in de cytologische preparaten een matig aantal cellen, die de verdenking wekten van een carcinoom afkomstig te zijn. Bij rectoscopie werd een voor carcinoom verdachte tumor waargenomen; de histologie van het door middel van proefexcisie verkregen weefsel bleek verdacht voor carcinoom te zijn, na exstirpatie van deze polypeuze woekering kon hierin echter geen dieptegroei worden gevonden, bij controle van deze patiente een jaar later bestonden er geen aanknopingspunten voor het bestaan van een coloncarcinoom of van metastasen daarvan.

De derde patiente (blz 69), bij wie wij op cytologische gronden ten onrechte het vermoeden uitspraken op de aanwezigheid van een carcinoom en die een laparotomie onderging wegens een constant aanwezige vernauwing in het sigmoid op de gemaakte colon-inloop foto's, bleek aan een amoebendysenterie te lijden. Wij deden hier evenals *Galambos* de ervaring op, dat het bij ernstige ontstekingen veelal onmogelijk is sommige cellen, die door het ontstekingsproces veranderd zijn of erdoor tevoorschijn zijn geroepen, van „tumorcellen” te onderscheiden. Over de overige 30 patienten luidde het cytologisch oordeel terecht „waarschijnlijk negatief”.

Op blz 75 staan de rectoscopische en rontgenologische gegevens van de 31 + 2 patiënten vermeld

Hieruit blijkt, dat bij 10 patiënten uit deze groep van 33, rectoscopische afwijkingen werden gezien, waarvan het macroscopisch aspect een carcinoom deed vermoeden, zodat proefexcisie werd verricht, bij 2 patiënten die wij bij het cytologisch onderzoek ten onrechte „waarschijnlijk positief” of „verdacht” noemden (zie vorige blz) luidde het histologische oordeel over het door proefexcisie verkregen weefsel verdacht voor carcinoom. Na exstirpatie van deze poliepen werd hierin geen dieptegroei waargenomen, dit is de reden waarom wij het cytologisch onderzoek bij deze 2 patiënten als fout-positief hebben vermeld (zie vorige blz)

Bij de resterende 8 patiënten werd het aldus verkregen weefsel histologisch als benigne beoordeeld, en beoordeelden wij de cytologische preparaten ook als „waarschijnlijk negatief”.

Bij 30 van deze 31 + 2 patiënten werd een colon-inloop-foto gemaakt; bij 14 van de aldus onderzochte zieken werden op de rontgenfoto's afwijkingen gezien, die een coloncarcinoom deden vermoeden, dat blijkens bovengenoemde controles niet aanwezig bleek te zijn.

Bij 46 van de 50 patiënten, die aan een coloncarcinoom leden, waren wij in staat met behulp van cytologisch colononderzoek, de juiste diagnose te stellen, die is in 92 pct der gevallen, er werden er dus 8 pct gemist

Ter verkrijging van een inzicht in de waarde van het cytologisch onderzoek voor de herkenning van coloncarcinomen, hebben wij de cytologische bevindingen vergeleken met de resultaten van het rectoscopisch onderzoek (voor zover dat althans uitgevoerd kon worden) en het rontgenologisch onderzoek, mits deze onderzoeken ongeveer ter zelfder tijd werden verricht als het cytologische

Daar het rectoscopische onderzoek eigen mogelijkheden biedt bij de carcinoom-diagnostiek, hebben wij deze 50 patienten in gedeeld naar de omstandigheid of het carcinoom al of niet op een voor de rectoscoop bereikbare plaats gelocaliseerd was. Aldus gesplitst bleek, dat dit bij 28 patienten wel en bij 22 niet het geval was. Schematisch staan de gegevens over deze patienten vermeld in de tabellen op pag 64, 65, 66

Uit deze schemata menen wij te mogen concluderen, dat het cytologisch colononderzoek een goede aanvulling is op de tot nu toe gebruikte methode voor het diagnostiseren van carcinomen van colon en rectum en dient te geschieden als de rectoscopische of rontgenologische bevindingen het op andere argumenten steunende vermoeden niet kunnen bevestigen

In de literatuur worden enige methoden vermeld, waarop men het percentage „fout-positieve” diagnoses kan berekenen

Veelal wordt de methode van *Papanicolaou* gevolgd, waarbij men het percentage fout-positieve diagnoses berekent als deel van het totaal aantal verrichte onderzoeken

Zoals *Lankester* terecht opmerkt, biedt deze wijze van berekenen de mogelijkheid het percentage fout-positieve diagnoses kunstmatig te verlagen. Zouden wij voor onze reeks het percentage fout-positieve diagnoses aldus berekenen, dan zou dat ± 2 pct (3 van de 149 patienten) bedragen

Dit zelfde bezwaar geldt voor de methoden, waarbij men dit percentage berekent als deel van het totaal aantal terecht als waarschijnlijk negatief gekwalificeerde onderzoeken. Het percentage fout-positieve diagnoses uit onze reeks, aldus berekend, bedraagt ± 3 pct (3 van de 99 patienten)

Bij beide berekeningen zijn de vijf patienten, die op blz 66 onder B en C vermeld worden, buiten beschouwing gelaten

Het bezwaar tegen de derde methode, waarbij men het percentage berekent als deel van de gevallen, die blijkens de verrichte controle als „waarschijnlijk negatief” hadden moeten beoordeeld worden, is dat niet iedereen dezelfde maatstaven voor deze controle aanlegt, en men dus geen vergelijk-

bare resultaten krijgt. In ons geval zou het percentage dan ± 9 pct bedragen (van de $31 + 2$ patienten)

Om deze redenen zijn wij het met *Feigson* eens, welke mening ook door *Lankester* wordt gedeeld, dat het aantal fout-positieve diagnoses berekend dient te worden op het totale aantal — terecht of ten onrechte — als positief gekwalificeerde onderzoeken, op deze wijze berekend, bedraagt het percentage der fout-positieve diagnoses van het door ons verrichte cytologische onderzoek 6,12 pct

Als eindresultaat kunnen wij dus zeggen, dat bij onze onderzoeken 8 pct der carcinomen niet cytologisch kon worden aangetoond en dat in 6,12 pct van onze als „waarschijnlijk positief” gekwalificeerde onderzoeken die diagnose onjuist was

Wanneer men de cytologie zou willen gebruiken als enig diagnosticum, is het bovenvermelde percentage fout positieve diagnoses (berekend volgens *Feigson*) onaanvaardbaar. Ziet men de coloncytologie echter als onderdeel van een onderzoekschema, waarbij men uit een veelheid van met verschillende onderzoeksmethoden verkregen gegevens tot een bepaalde conclusie komt, dan onderscheiden de resultaten van het cytologisch onderzoek zich gunstig van de tot nu toe gebruikte onderzoekingswijzen

SUMMARY

Because it is not always possible to diagnose carcinomata of the colon by rectoscopy of barium enemas, it seemed advisable to expand methods by which colon carcinomata can be detected. It was thought that exfoliative cytology could be a useful method. Opinions concerning exfoliative cytology as a means of cancer detection differ widely. This is mostly due to the fact, that the limitations inherent in every cytological examination are not generally well realized.

If, in defining a malignancy, one puts emphasis on the infiltrative growth into the surrounding tissue, and besides this keeps in mind, that there are no known morphological characteristics for recognizing a cancer cell, one has to conclude that exfoliative cytology can only give a diagnosis of high probability. Of course it is not as reliable as a histological examination.

This restricted value of the exfoliative cytological examination is evident in the case of polyps of the colon. Even if the epithelial cells of these polyps are very atypical and polymorphous, the infiltrative growth — the most reliable characteristic of malignancy, though not the only one — may be absent.

So it is clear, that in cases with extremely atypical and polymorphous epithelial cells, a definite differentiation between a still benign polyp and a carcinoma of the colon cannot be expected on cytological findings alone.

Another limitation of the value of a cytological diagnosis is, that the failure to find cells suspicious of carcinoma in

cytological preparations of an organ does not offer the certainty that in fact there is no carcinoma in that organ. In the literature three methods are mentioned for collecting material for cytology from the colon.

The oldest way to collect the mucus in the rectum during a rectoscopy gives the best results for tumours in the distal colon.

This is also the case in the second way, using the apparatus developed by *Loeb* and *Scaphier*, during a rectoscopy; however their results are better.

The third method is to collect the material for cytology by an enema of normal saline solution or Ringer's, or a buffered solution with chymotrypsin. A sediment is made from the solution after it has been expelled from the rectum or obtained by gravity drainage; from the sediment slides are made, fixed and stained.

We preferred this last method. For washing out the colon use was made of the solution containing papain composed by *Rosenthal* and *Traut* (1950, 1952). Papain is a vegetable substance, containing proteolytic enzyme(s), which can be activated by cystein hydrochloride. This solution has a mucolytic action; but the cells, embedded in the mucus, remain unaffected. Our tests proved that this lavage solution is very suitable for collecting material from the colon for cytology, while no unfavourable side-effects were encountered in patients examined in this way.

A careful preparation of the patient is necessary before starting a cytological examination of the colon; contaminations in the slides cause a great deal of trouble.

A liquid low residue diet, rich in calories was given on the days 1 or 2 preceding the cytological examination, according to circumstances. Castor-oil was also given except in cases of impending obstruction; tincture of opium and cleansing enemas of tap water, containing 5 gram of glycerine per liter,

were given the night before and the morning of the procedure.

One or two hours after the preparation the solution containing papain was instilled; one liter proved to be sufficient to reach the coecum, provided the correct technique was used. This solution remained in the colon for 10 minutes and was subsequently recovered by gravity drainage.

This solution was allowed to settle, and from the sediment as a routine 4 slides were made, fixed and stained as described by *Papanicolaou* in 1954.

On examining the slides it was obvious, that some slides were poor and some rich in cell content. Only the unaffected colon produced slides poor in cell-amount. They showed: squamous cells from the anus and distal part of the rectum, cylindrical or oval cells, small round dark nuclei probably derived from goblet cells, macrophages, bacteria, debris of nuclei and undigested food particles.

Slides rich in cells were obtained from patients with carcinomata, polyps or inflammations localised in the colon. This is due to the fact, that in these circumstances epithelial cells of the intestinal tract as well as hematogenic and histiogenic elements occur in larger quantities than in the slides of the normal colon.

In cytological diagnosis of carcinoma of the colon, — as is the case with cytological diagnosis of other organs, — the main clue to the presence of a carcinoma is in the cell *nuclei*, which shows striking differences in appearance, size and staining. Besides this a fragmented, rather rough structure of the chromatin is seen; the nucleoli increase both in size and numbers. The cells, too, differ very much in appearance and size; these differences are most pronounced when the cells are in clumps together; their arrangement also is mostly very irregular.

As mentioned above differentiation cytologically between polyps and carcinomata is not possible in some cases. Cytological

differentiation between malignancies and inflammations in the acute stage can also be misleading on certain occasions. To express the absence of certainty in every cytological examination we classify our slides as follows:

- a. „probably positive”: many suspected cells and cell clumps were seen in these slides.
- b. „the slides contain a moderate amount of cells, suspicious of carcinomatous descent”
- c. „probably negative”: no abnormal cells were seen in the slides of this group.

We had the opportunity to examine 154 patients, performing 193 tests in total.

Our opinion is that publication of cytological findings are only justified after sufficient — preferably histological — control. For this reason we classify our findings with regard to the control performed, and our conclusion as to the value of the cytological examination in detecting carcinomata of the colon is based only on these cases, where such control was sufficiently performed.

Therefore we divided our patients into two main groups:

A. The patients, which had no further control for various reasons, constitute the first group.

- a. 32 patients were examined, 35 times in total, to obtain experience in the cytology of the colon; in all cases the results were classified as „probably negative”, also in a later study of these slides;
- b. 34 patients produced evidence in a certain period during a clinical observation of the existence of a carcinoma of the colon. On discharge from hospital this evidence was no longer present; their cytological findings were also evaluated as: „probably negative”;
- c. In 3 cases the diagnosis of a carcinoma of the colon was made on clinical as well as on cytological findings. However

a histological confirmation of this diagnosis was not obtained, because these patients either refused operation or the spread of their cancer contra-indicated surgical treatment;

d. in 2 cases the slides showed a moderate amount of cells suspicious of carcinomatous descent. This suspicion was not at first confirmed clinically, but 11 months later the existence of a carcinoma of the colon could be histologically verified in both cases. The course of their disease justifies our not classifying the cytological findings as „false-positives”; because of absence of histological control at first, we omitted these cases in our further considerations;

e. in 2 cases an exploratory laparotomy was performed because of a tumour in the abdomen; their cytological findings were evaluated as: „probably negative”; it was not possible during the operation to find out, whether the tumour, of non-colonic origin, but adhering to the colon, was in direct communication with the lumen of the colon, as exstirpation of the tumour was no longer surgically possible;

B The second group concerns 81 patients, where the opportunity for sufficient control existed. Of these 81 patients 50 were affected with a carcinoma of the colon; in 49 cases a histological confirmation of this diagnosis was made, in one case (nr. 40) it was impossible to exstirpate the tumour during laparotomy, and therefore we did not obtain a specimen for histological control; the further development of the disease made the presence of a cancer of the colon almost certain.

Later on, in two of these 50 patients, clinical suspicion was raised of recurrence, causing obstruction in the anastomosis. Cytological exam gave no support to this suspicion and after resection of the suspected area of the colon there was no histological evidence of a recurrence.

From now on we refer to these two patients and to the follo-

wing group of 31 patients, which in all cases were mistakenly suspected of the presence of a carcinoma in the colon on clinical grounds, as to the 31 + 2 group.

In this 31 + 2 group a carcinoma of the colon was ruled out by resection of the suspected part of the colon, followed by histological exam, or exploratory laparotomy (in some cases a tumour was found that had no relation whatsoever to the colon), or polyp extirpation followed by histological control, or autopsy.

In 3 out of these 31 + 2 cases we mistakenly diagnosed „probably positive”, or „suspicious of carcinomatous descent” on cytological grounds

In one case we mistakenly diagnosed „probably positive” on cytological grounds; this patient was affected with polyposis coli, one of the numerous polyps showed histologically extremely atypical and polymorphous cells, but no infiltrative growth was found

The slides of the second patient showed a moderate amount of cells, suspicious of carcinomatous origin, rectoscopy showed a very suspicious tumour; histology of the biopsy specimen was suspect. — „Carcinoma in situ” —, no infiltrative growth could be found after extirpation of this polyp; re-examination of this patient one year later gave no clues to the presence of carcinoma of the colon or of metastases

The third patient, mistakenly suspected on cytological grounds of carcinoma had a laparotomy for persistent narrowing of the sigmoid colon seen by X-rays; it was a negative exploration, but later on it was found that she was suffering from amoebic dysentery.

We had the same experience as *Galambos*, namely that in cases of severe inflammation it is sometimes impossible to differentiate between cells — altered by or attracted by the process of inflammation — and „tumour-cells”.

The remaining 30 patients, from the 31 + 2 group, were correctly classified cytologically as „probably negative”

Rectoscopic findings in 10 out of these 31 + 2 patients showed abnormalities, with a macroscopical aspect of carcinoma; a biopsy specimen was obtained; in two cases (as mentioned above, mistakenly classified, on cytological grounds, as „probably positive” or „suspicious of carcinomatous descent”) the histological report on the biopsy specimen was:

suspicious of carcinoma. After extirpation of these polyps no infiltrative growth was detected; we therefore classified these two cases as cytological „false positives”. In the remaining 8 cases the biopsy specimen was correctly evaluated as benign, as were our cytological slides.

In 30 of the 31 + 2 patients a barium enema was done; in 14 of them the X-ray findings were consistent with carcinoma, but the previously mentioned control did not confirm this diagnosis.

In 46 out of the 50 patients affected with a carcinoma of the colon we were able to make the correct diagnosis by cytological exam (92 %).

To obtain a useful evaluation of cytologic examination in detecting carcinomata of the colon, we will compare cytological findings with the results of rectoscopy and X-ray examination, provided these were carried out in almost the same period. As rectoscopy has its own specific advantages in cancer detection, we classified these 50 patients according to whether their carcinoma could be reached by rectoscope or not; this was the case in 28 patients; in 22 patients the tumour could not be reached by rectoscope. The findings of these patients are scheduled on pages 63, 64 and 65. From these schedules we draw the conclusion that cytological colon examination is a useful asset to the routine methods and should be preformed in all those cases where the results of rectoscopy

and X-ray are negative, but where a strong suspicion of the presence of a carcinoma remains.

There is no uniformity in the literature in computing the percentage of false positives.

Many investigators, following *Papanicolaou*, compute this percentage false positives as a part of the total amount of their examinations. This method of computing, as *Lankester* rightly observed, provides the possibility of artificially lowering the percentage of false positives. Computing in this way, we reach a percentage of ± 2 (3 out of 149 cases).

The same objection persists in computing the percentage as a part of the total amount of the correctly classified „probably negatives“. In this way we could reach a percentage of ± 3 (3 out of 99 cases). In either way we excluded the five patients mentioned on page 66 sub B and C.

Another method, to compute this percentage as part of the total amount of investigations in patients, where sufficient control on the absence of carcinoma was possible, also gives rise to objections.

Here the principal objection is that different investigators have different standards of control and thus their results are not comparable. In our case this would be ± 9 pct (3 out of $31 + 2$ cases).

Therefore we agree with *Ferguson* and *Lankester*, that the percentages of „false positives“ should be computed on the total amount of positive diagnoses — correctly or wrongly classified —; in this way we come to a total of 6.12 pct of „false positives“ for our cytological examinations of the colon (3 out of 49 cases).

Our final conclusion is that in our investigations 8 pct of the carcinomata could not cytologically be detected, and that 6.12 pct of our „probably positive“ reports were false. Comparing our results with the results mentioned in the literature on colonic cytology, we conclude that our method has definite advantages.

This percentage of „false-positives” is unacceptable, if one wants to use cytology as the only diagnostic method.

However, if we regard cytology of the colon only as a part of several diagnostic procedures, each of which permits a partial conclusion, then our results are favourable compared with the results obtained by other methods.

LITERATUUR

- ABBOT F. K., MONROE L. S., SPENCER M., *Gastroenterology* 1957, 32, 704.
"The incidence of polyps in 500 proctosigmoidoscopies in asymptomatic young man".
- AYRE J. E., *Am. J. Surg.* 1950, 80, 316.
"Diagnosis of Carcinoma of the rectum by cytologic study".
- AYRE J. E., *Am. J. Surg.* 1955, 90, 668.
"A new diagnostic procedure for cancer of the rectum using the rectal brush".
- BADER G. M., PAPANICOLAOU G. N., *Cancer* 1952, 5, 307.
"The application of cytology in the diagnosis of cancer of the rectum, sigmoid and descending colon".
- BEARS O. H., PHILLIPS J. W., DOCKERTY M. B., *Cancer* 1955, 8, 831.
"Implantation of tumor cells as a factor in recurrence of carcinoma of the rectosigmoid".
- BERCOVITZ Z. T., *J. Lab. Clin.* 1940, 25, 788.
"Studies in cellular exudates of bowel discharges".
- BERGMAN C., FRUTON J., *J. Biol. Chem.* 1940, 133, 153 geciteerd door Bullock.
- BLANK W. A., STEINBERG A. H., *Am. J. Surg.* 1951, 81, 127.
"Diagnosis of malignancies of the lower bowel and rectum".
- BOHROD, M. G., *Am. J. Clin. Path.* 1949, 19, 344.
"Symposium on the cytologic diagnosis of cancer".
- BOYD W., *Am. J. Clin. Path.* 1949, 19, 341.
"Symposium on the cytologic diagnosis of cancer".
- BRUINSMA A. H. en HULST L. A., Mededeling, gedaan op een symposium over colonafwijkingen (Brussel Oct. '57).
"Cytodiagnostiek volgens Papanicolaou van rectum- en colonaandoeningen".
- BRUINSMA A. H. „Over het aandeel van de cytodiagnostiek in het vroeg aantonen van carcinomen in slokdarm en maag”.
Acad. proefschrift, Utrecht 1957.

- BULLOCK K., SEN J. K., J. Pharm. and Pharm., 1951, 3, 476.
 "Papain: assay process and standards".
- BIJLSMA U. G., KOK J., STOLTE J. B.
 „Laxantia". Uitgave Rijks-Instituut voor pharmaco-therapeutisch
 onderzoek, 1952.
- COWDRY E. V., Cancer Cells (Saunders, 1955).
- DEELMAN H. T., Ned. Tijdschr. Geneesk. 1929, 73, 510.
 „Het Praecarcinoom".
- DEELMAN H. T., Ned. Tijdschr. Geneesk. 1930, 74, 5241.
 „Over de verhouding tussen goedaardige en kwaadaardige gezwellen".
- DEELMAN H. T., Leerboek der Pathologische Anatomie (Haarlem,
 1947).
- DUKES C. E., Brit. J. Surg. 1926, 13, 720.
 "Simple tumours of the large intestine and their relation to cancer".
- DUTCHER J. B., J.A.M.A. 1903, 42, 480.
 "A study of the cases of amebic dysenteric occurring at the John
 Hopkins Hospital".
- EBELING W. C., LITTLE J. W., Annal. Int. Med. 1957, 47, 21.
 "The demonstration of malignant cells exfoliated from the proximal
 colon".
- ENQUIST I. F., Surg. 1957, 42, 681.
 "The incidence and significance of polyps of the colon and rectum".
- FERGUSON J. H., Cancer 1949, 2, 845.
 "Some limitations of Cytological diagnosis of malignant tumours".
- FREEMAN W., Am. J. Clin. Path. 1949, 19, 345.
 "Symposion on the cytologic diagnosis of cancer".
- FREMONT—SMITH M., GRAHAM R. M., MEIGS J. V., J.A.M.A. vol.
 138 blz. 469.
 "Early diagnosis of cancer by study of exfoliated cells".
- GALAMBOS J. T., KLAYMAN M. I., S.G.O. 1955, 101, 673.
 "The Clinical value of colonic exfoliative cytology in the diagnosis of
 carcinoma beyond the reach of the proctoscoop".
- GALAMBOS J. T., MASSEY B. W., KIRSNER J. B., Cancer 1956,
 9, 152.
 "Exfoliative cytology in chronic ulcerative colitis".
- GRINNEL R. S., LANE N., S.G.O. 1958, 106, 519 (abstracts).
 "Benign and malignant adenomatous polyps and papillary adenomas
 of the colon and rectum; an analysis of 1856 tumours in 1335
 patients".
- HAAM E. von. Am. J. Clin. Path. 1954, 24, 652.
 "Some observations in the field of exfoliative cytology".

- HUNTER W. C., RICHARDSON H. C., S.G.O. 1947, 85, 275.
 "Cytologic recognition of carcinoma in exfoliated material from various sources".
- KNAPPE M., „Cytologische diagnostiek van maagcarcinoom".
 Acad. proefschrift, Leiden 1956.
- LANKESTER J., „Sputumonderzoek op tumorcellen met behulp van de insluitmethode". Acad. proefschrift, Amsterdam 1956.
- LOEB R. A., SCAPILLER J., Am. J. Surg. 1951, 81, 298.
 "Rectal washings, technic for cytologic study of the rectosigmoid".
- LOPES CARDOZO P., Ned. Tijdschr. Geneesk. 1950, 94, 2758.
 „De klinische waarde van het cytologisch onderzoek als diagnostische methode".
- MACKENZIE L. L., HECHT E. L., "The Review of Gastro-enterology" 1948, 15, 915. "A Case of Carcinoma of the rectum diagnosed by the cytologic method".
- MANSENS B. J., Ned. Tijdschr. Geneesk. 1950, 94, 698. Critiek op artikel van B. C. Hopman.
- NIEUWENHUYSE P., Ned. Tijdschr. Geneesk. 1953, 97, 2062.
 „Cytodiagnostiek van kwaadaardige gezwellen".
- OAKLAND D. J., Br. Med. J. 1957, 13, 91.
 "Exfoliative cytology of the colon and rectum".
- PAPANICOLAOU G. N., Am. J. Clin. Path. 1949, 19, 301.
 "Cytologic diagnosis of uterine cancer by examination of vaginal and uterine secretion".
- PAPANICOLAOU G. N., "Atlas of exfoliative cytology" 1954. Harvard University Press.
- PORTES C., MAJARAKIS J. D., J. Am. M. Ass. 1957, 163, 411.
 "Proctosigmoidoscopy -- Incidence of Polyps in 50.000 examinations".
- QUESNE B. P. Le, THOMSON A. D., The New Eng. of Med. 1958, 258, 578.
 "Implantation Recurrence of carcinoma of rectum and colon".
- ROSENTHAL M., TRAUT H. F., Cancer 1951, 4, 147.
 "The mucolytic action of papain for cell concentration in the diagnosis of gastric cancer".
- RUBIN C. E., PALMER W. L., KIRSNER J. B., „Gastroenterology 1952, 21, 1.
 "The present status of exfoliative cytology in the diagnosis of gastrointestinal malignancy".
- RUBIN C. E., MASSEY B. W., KIRSNER J. B., PALMER W. L., STONECYPHER D. D., Gastroenterology 1953, 23, 119.

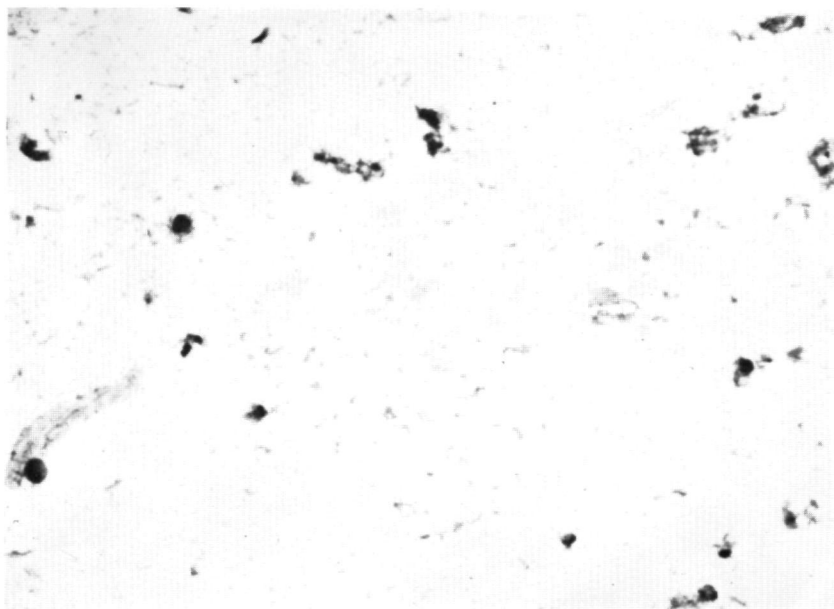
- RUBIN C. E., BENDITT E. P., *Cancer* 1955, 8, 1137.
 "A simplified technique using chymotrypsine lavage for the cytologic diagnosis of gastric cancer".
- RUBIN C. E., KLAYMAN M. I., KIRSNER J. B., *The medical clinics of North America*, Jan. 1955. "Exfoliative Cytology".
- SIEGMUND H., *Zeitschrift für Krebsforschung* 1953, 59, 156.
 „Die Cytodiagnostik der bösartigen Geschwülste".
- STRAUB M., *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1951, 95, 1026.
 „De ontwikkeling der Pathologische Anatomie in Nederland tussen 1900 en 1950".
- TRAUT H. F., ROSENTHAL M., HARRISON J. T., FARBER S. M., GRIMES O. F., *S.G.O.* 1952, 95, 709.
 "Evaluation of cytologic diagnosis of gastric cancer".
- VINK M., *Br. J. Surg.* 1954, 61, 431.
 "Local recurrence of Cancer in the large bowel: the role of implantation metastases and bowel disinfection".
- VINK M., *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1957, 101, 1611.
 „De invloed van chirurgische manipulatie aan darmgezwollen op het ontstaan van recidief".
- VINK M., BOEREMA I., *Symposion over colonafwijkingen* (Brussel, Oct. 1957).
 „De tumorcel, de darminfectie en de chirurg".
- WILLIS R. A., "Pathology of Tumours" (London, 1953).
- WISSEMAN Ch. V., LEMON H. M., LAWRENCE K. B., *S.G.O.* 1949, 89, 24.
 "Cytologic diagnosis of carcinoma of the descending colon and rectum".
- WYERS H. J. G., *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1948, 92, 85.
 „Diagnostische Tumorpuncties".
- WYERS H. J. G., *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1951, 95, 3534.
 „Lymphklierpunctie".
- WYERS H. J. G., *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1954, 98, 2194.
 „Punctiediagnostiek bij mammacarcinoom".

TEN GELEIDE BIJ HET FOTOMATERIAAL

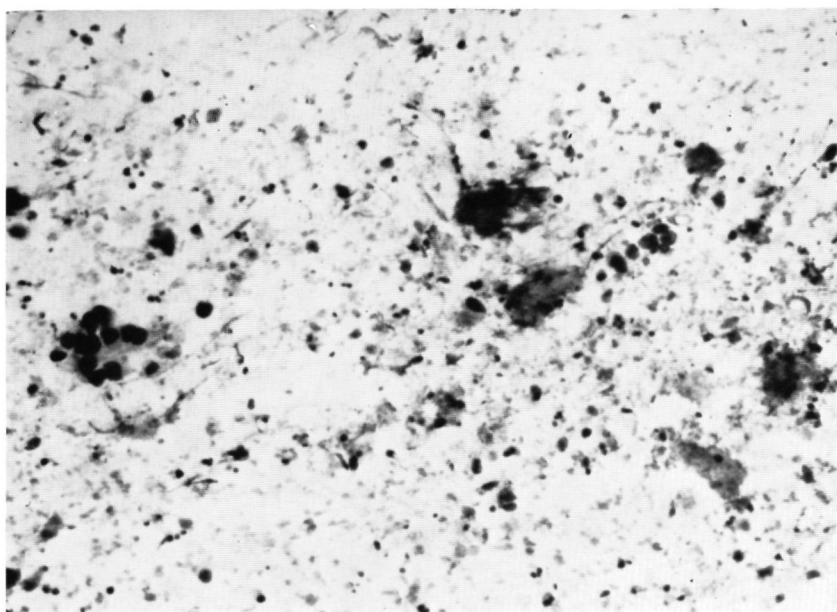
Behoudens de eerste twee overzichtsfoto's werden alle andere foto's bij dezelfde microscopische vergroting gemaakt; deze bedroeg: 560 maal. Bij alle afdrukken werden deze foto's 1,6 maal vergroot.

Men krijgt een indruk van de grootte der darmcellen door deze te vergelijken met de op de foto's aanwezige leucocyten.

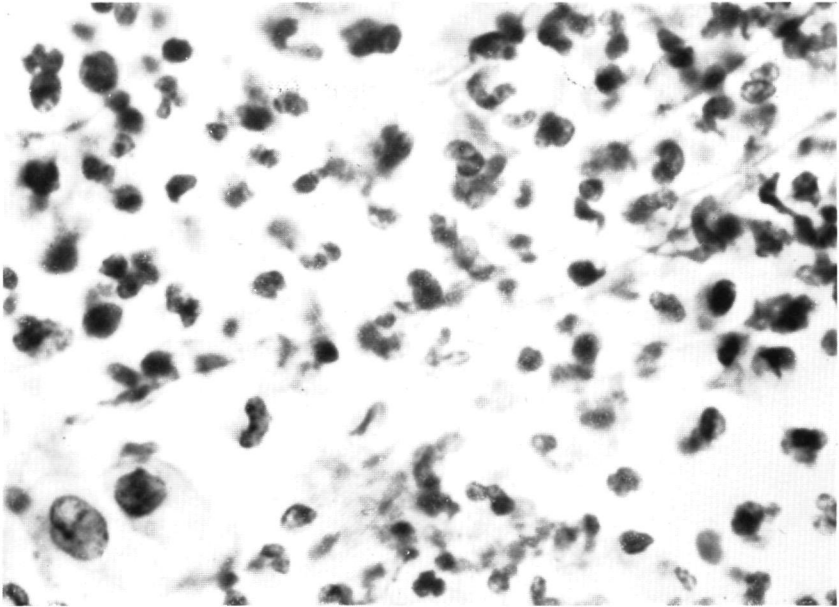
Een van de belangrijke aanwijzingen voor maligniteit: de hyperchromasie komt op de zwart-wit afdrukken minder goed tot haar recht, dan dit microscopisch kan worden waargenomen.



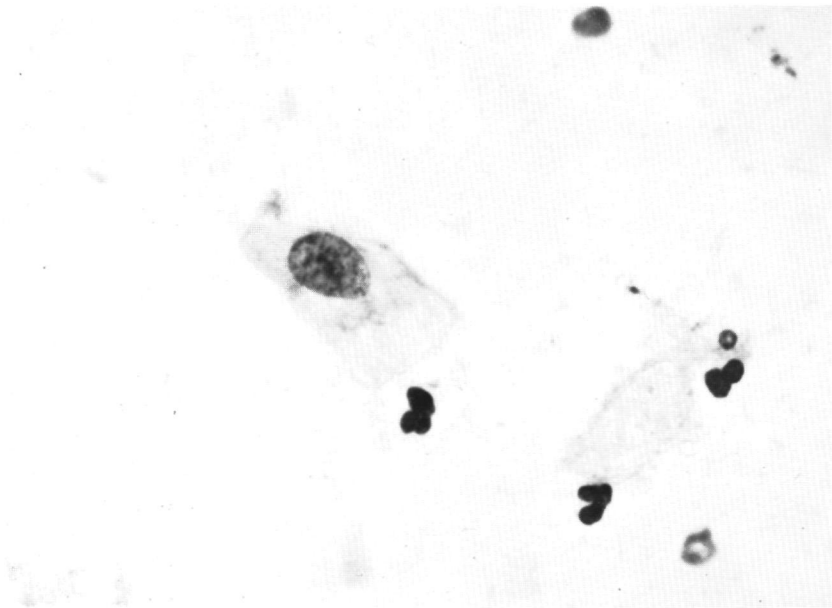
Overzicht van de cytologie bij het gezonde colon: celarm. (vergr. 144 x 1,6)



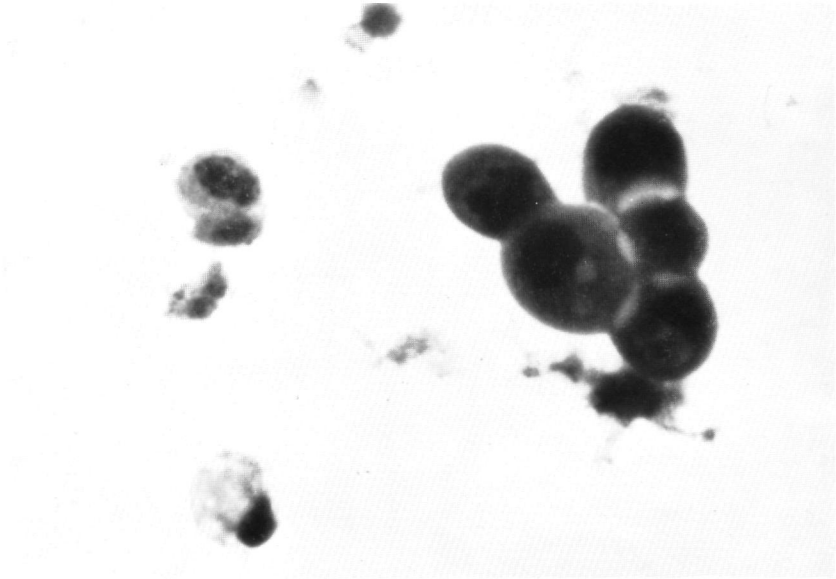
Overzicht van de cytologie bij het coloncarcinoom: groep voor carcinoom verdachte cellen. (vergr. 144 x 1,6, pat. nr. 20, zie foto pag. XXVI) pat. nr. 20)



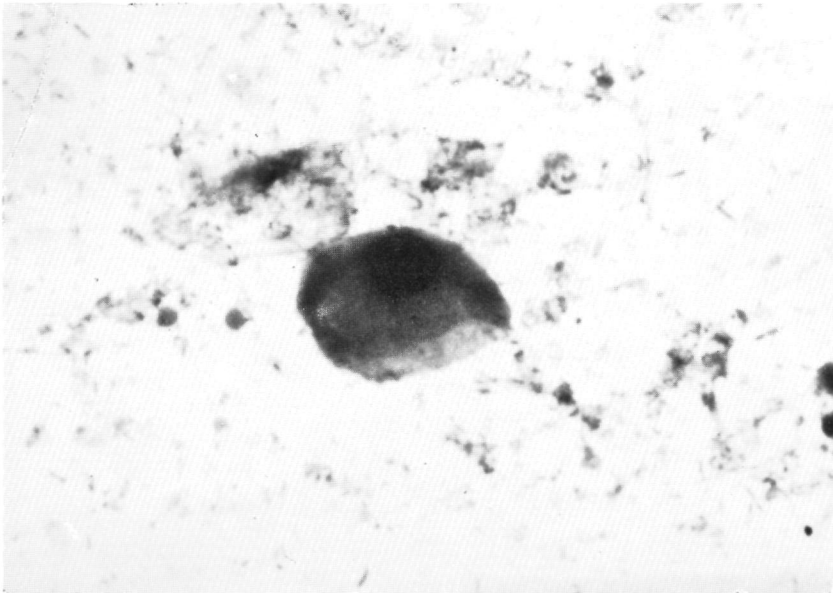
Colitis ulcerosa in een acute phase: zeer celrijk vnl. t.g.v. leucocyten. (vergr. 560 x 1,6)



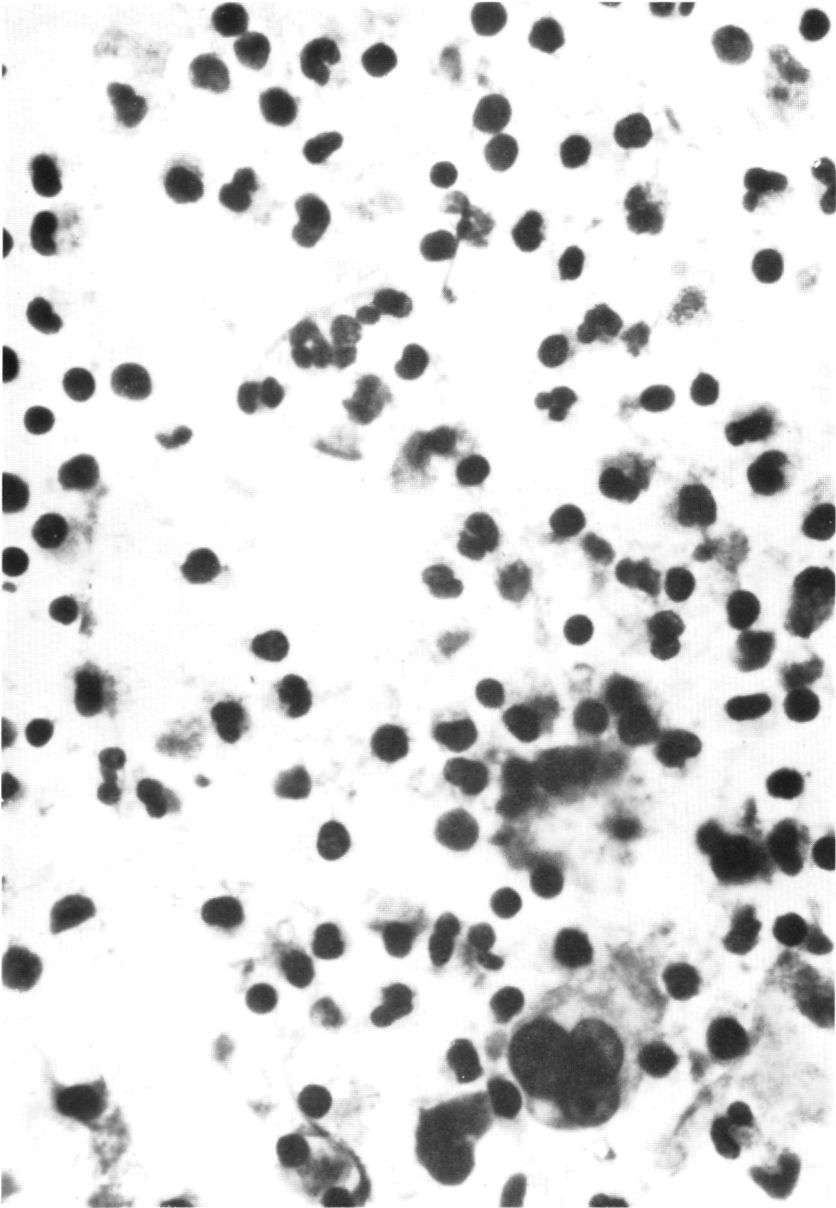
Dezelfde patiënte vijf weken later: de celrijkdom is aanzienlijk afgenomen; een plaveiselcel. (vergr. 560 x 1,6)



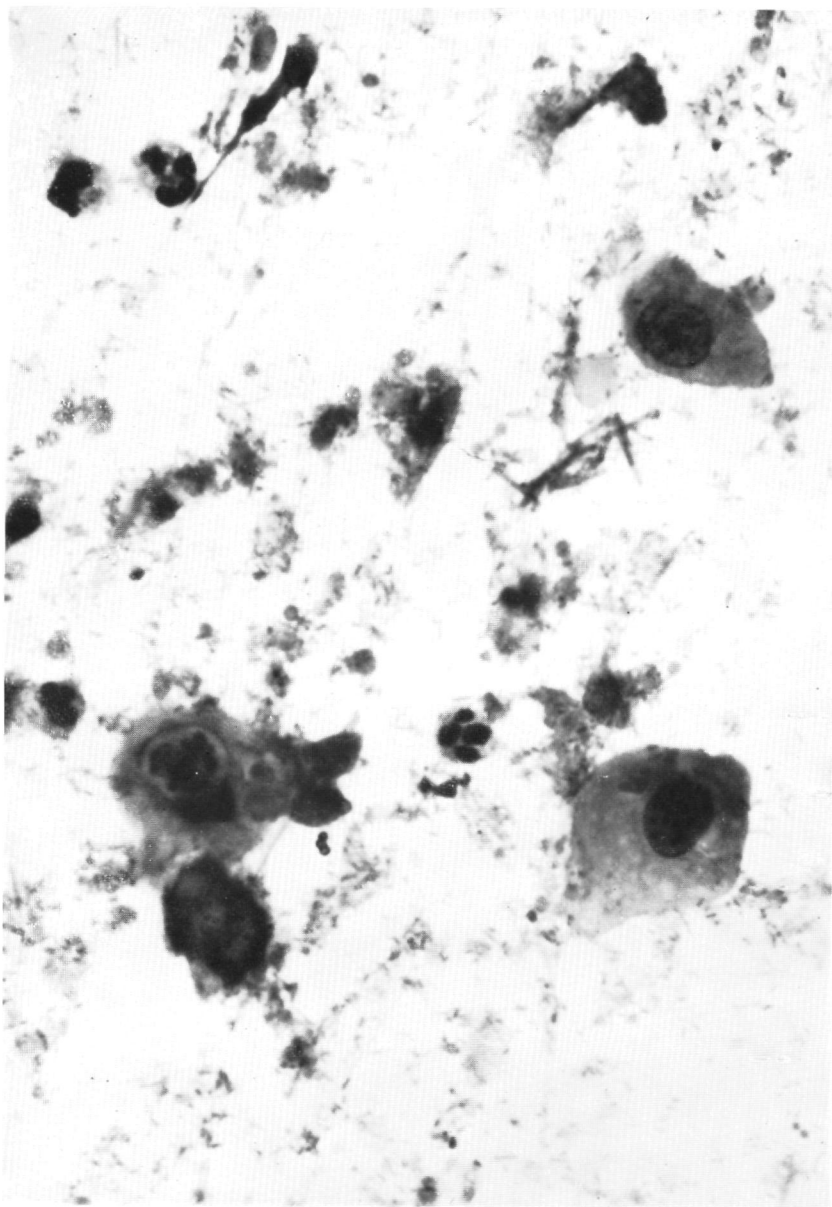
Groep macrophagen met phagocytose en vacuolen. (vergr. 560 x 1,6)



Plaveiselcel. (vergr. 560 x 1,6)



Patiënte, lijdend aan de ziekte van Crohn met localisatie in laatste ileumlis en coecum; opvallend is de rijkdom aan lymphocyten. Daarnaast een driekernige darmcel. (vergr. 560 x 1,6)



Twee plaveiscellen en een macrophaag bij proctitis. (vergr. 560 x 1,6)

Nu volgen de cytologische beelden die men bij colonicarcinomen kan waarnemen

De belangrijkste aanwijzingen voor het bestaan van een carcinoom worden gevonden in de colicfern

Deze aanwijzingen zijn

Grote kernen van verschillende vorm (hoëig, ingedrukt of langgerekt) en grootte, tot reuzekernen toe

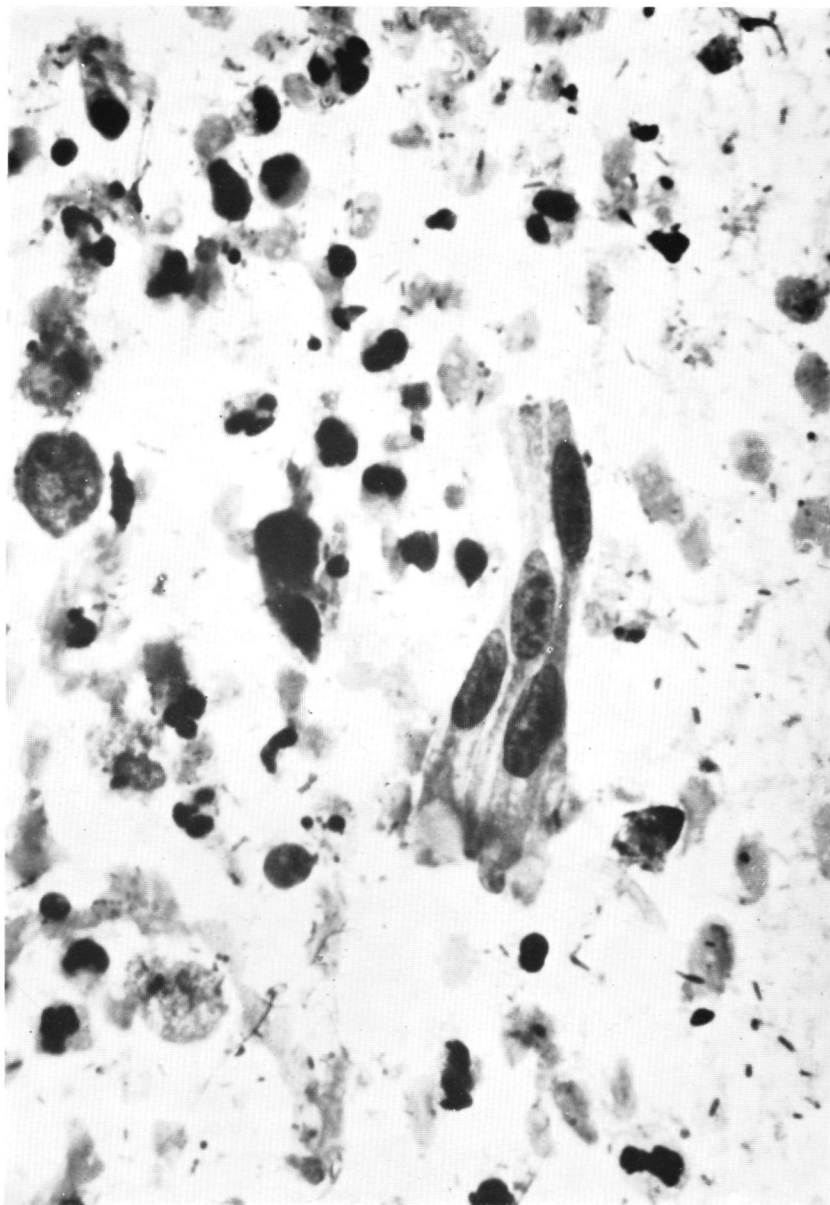
Hyperchromasie ook de kernwand wordt donkerder

Chromatine-rijkdom, vaak brokkelig van aspect

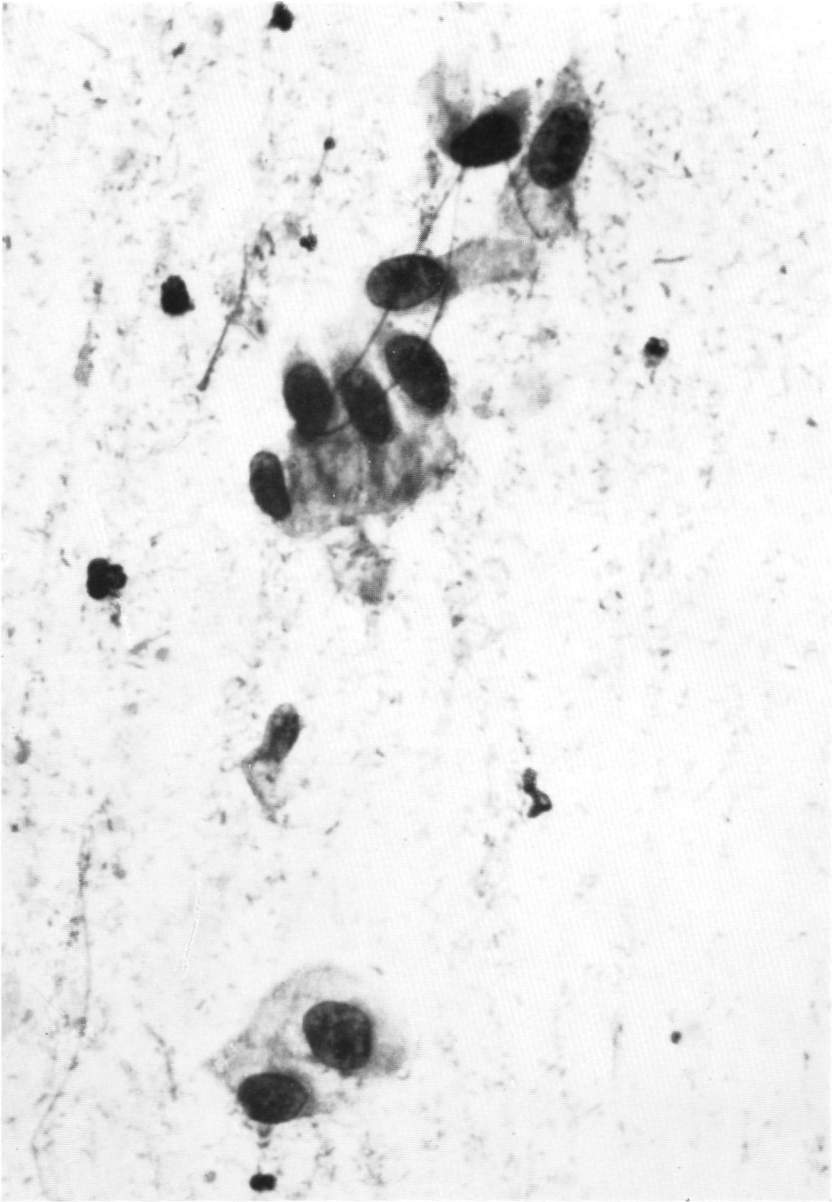
Opvallend grote en talrijke nucleoli

Deze onderlinge verschillen zijn het duidelijkst, wanneer „suspecte” cellen in groepsverband worden aangetroffen. Dan valt bovendien op, dat er veelal een volkomen onregelmatige rangschikking van de cellen ten opzichte van elkaar bestaat

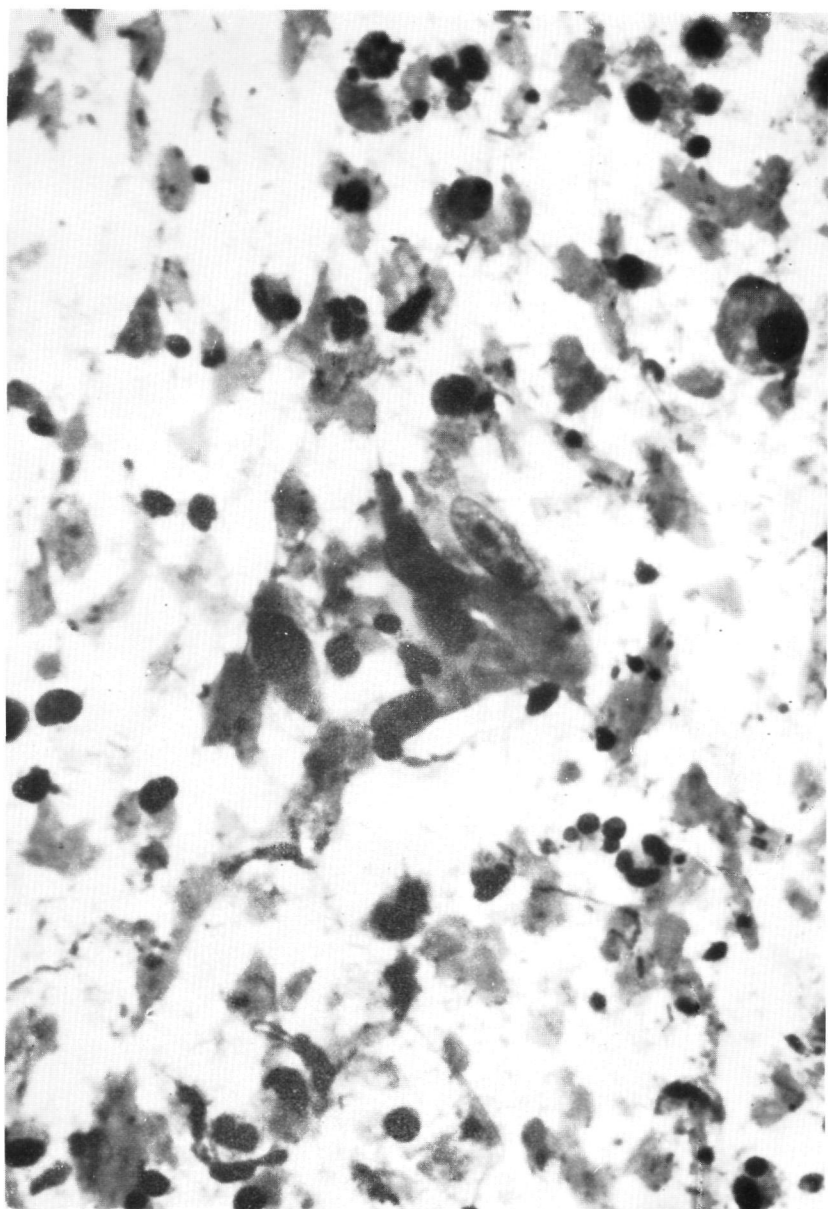
Bij de keuze van de foto's, die voor publicatie in aanmerking komen, zijn wij uitgegaan van de opvatting dat het wenselijker is de in de tekst beschreven afwijkingen zo goed mogelijk te illustreren, dan een zo groot mogelijk aantal cytologische beelden van verschillende patienten te laten zien



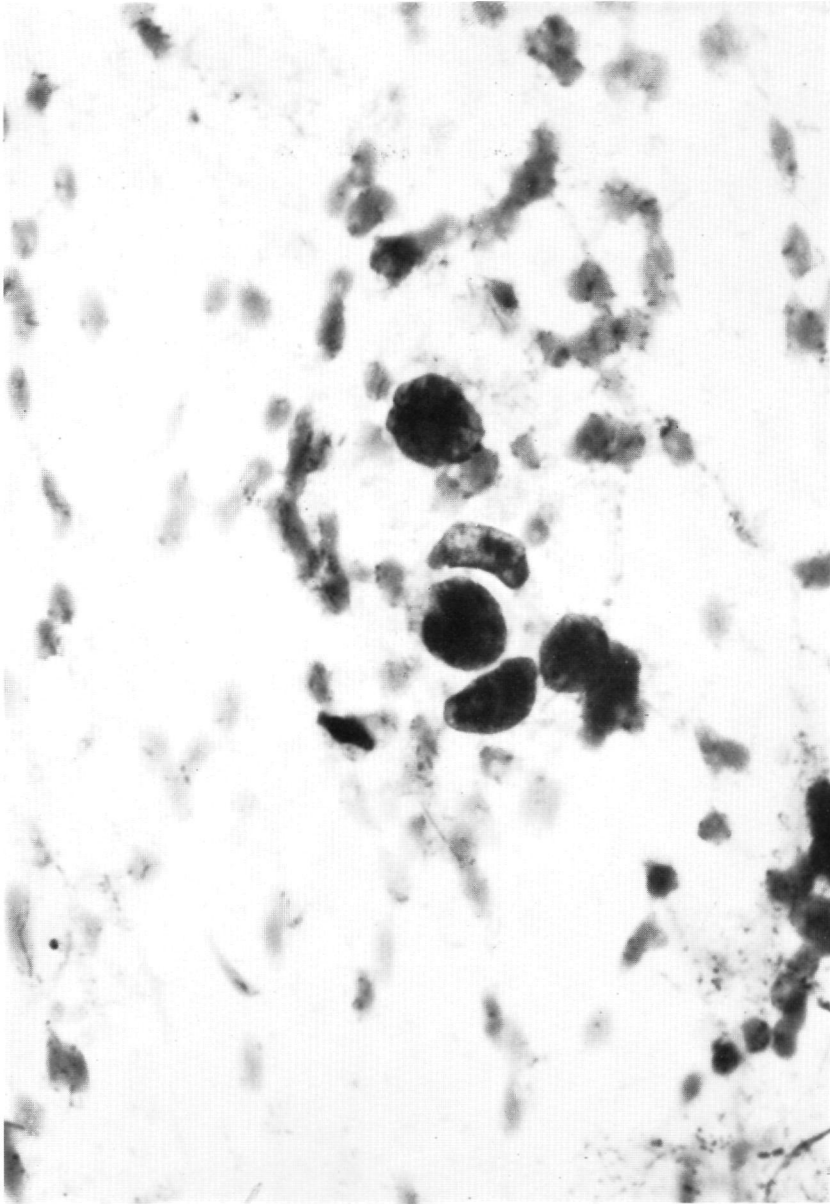
Groep suspecte cellen; de langgerekte kernen worden vaak bij een carcinoom gezien. De polaire rangschikking pleit tegen die diagnose. (vegr. 560 x 1,6; pat. nr. ~~35~~ 15)




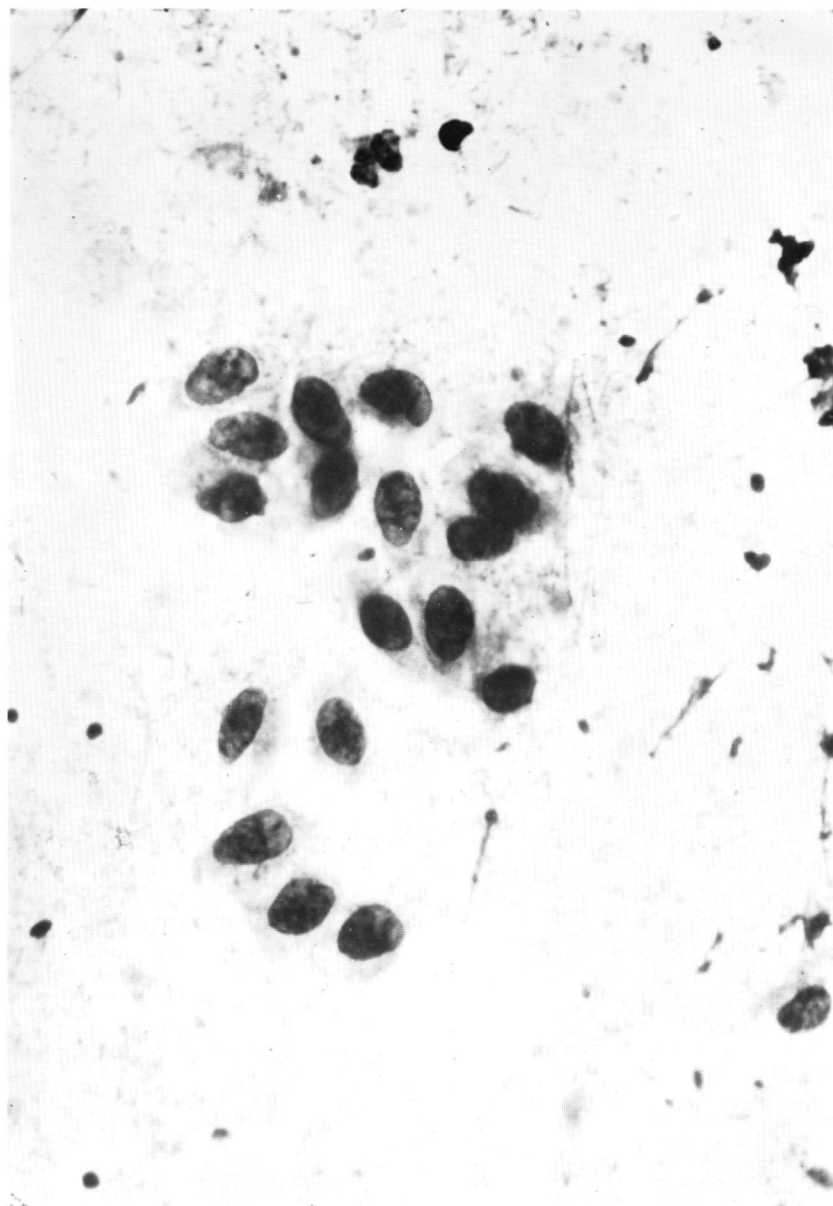
Het celbeeld vertoont nog te weinig uitgesproken atypie en polymorphie voor een waarschijnlijkheidsdiagnose. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. ~~III~~ 49)



Polymorphe grote kernen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. 335 15)



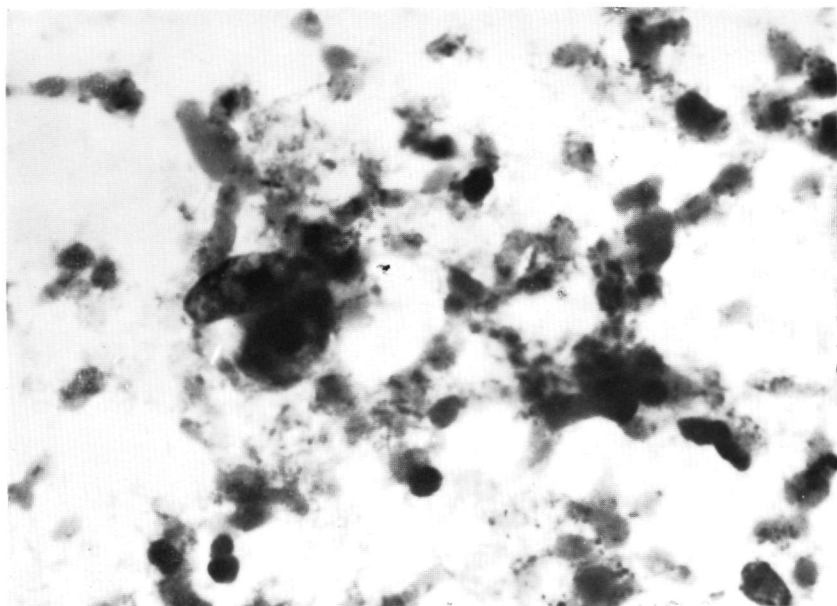
Opvallend brokkelige chromatine-structuur; polymorphie en verschil in grootte van cellen en celkernen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr.  11)



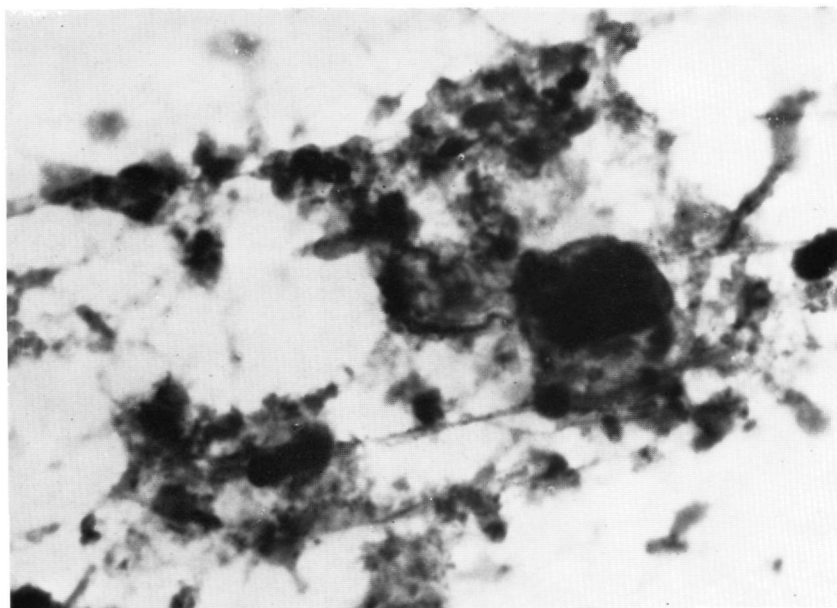
Polymorphie van kernen met brokkelige chromatinestructuur. (vergr. 560 x 1,6;
pat. nr. ~~344~~ 49)



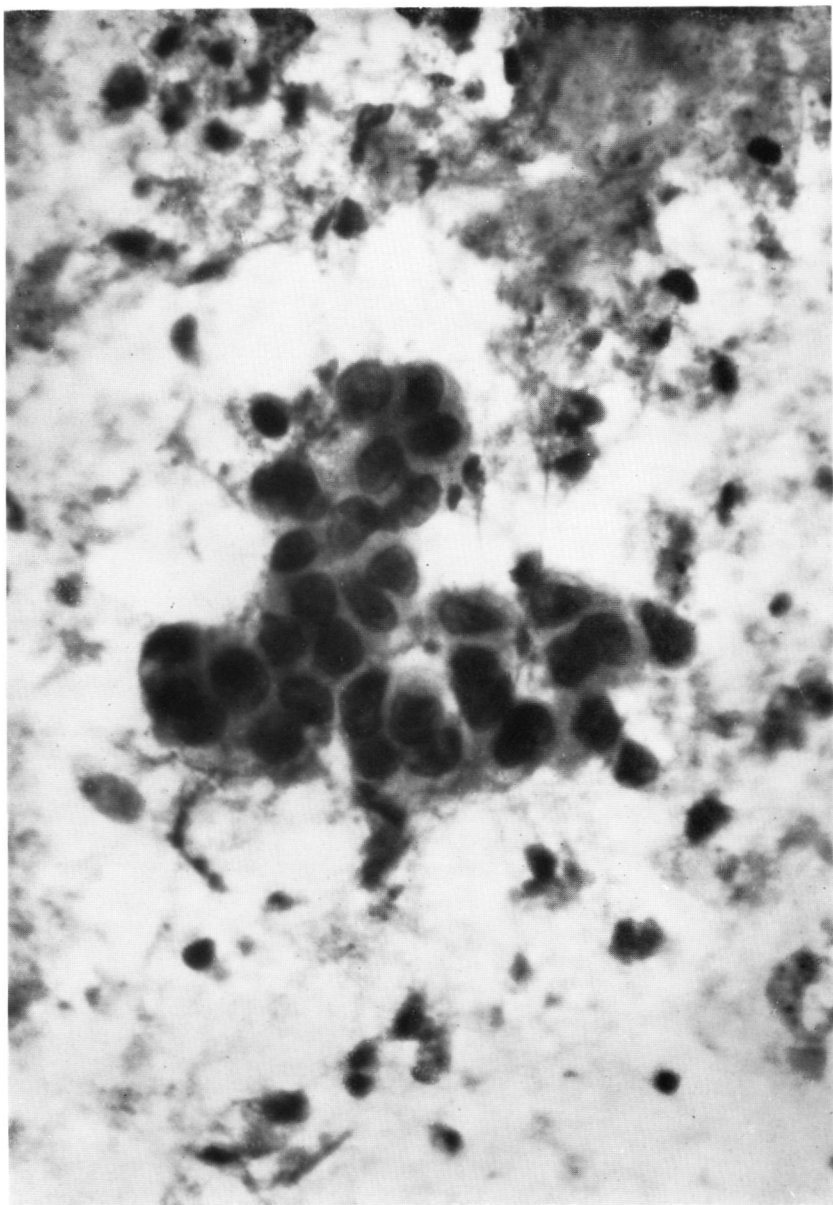
Hyperchromasie, polymorphie en wisselende grootte van kernen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. ~~III~~ 10)




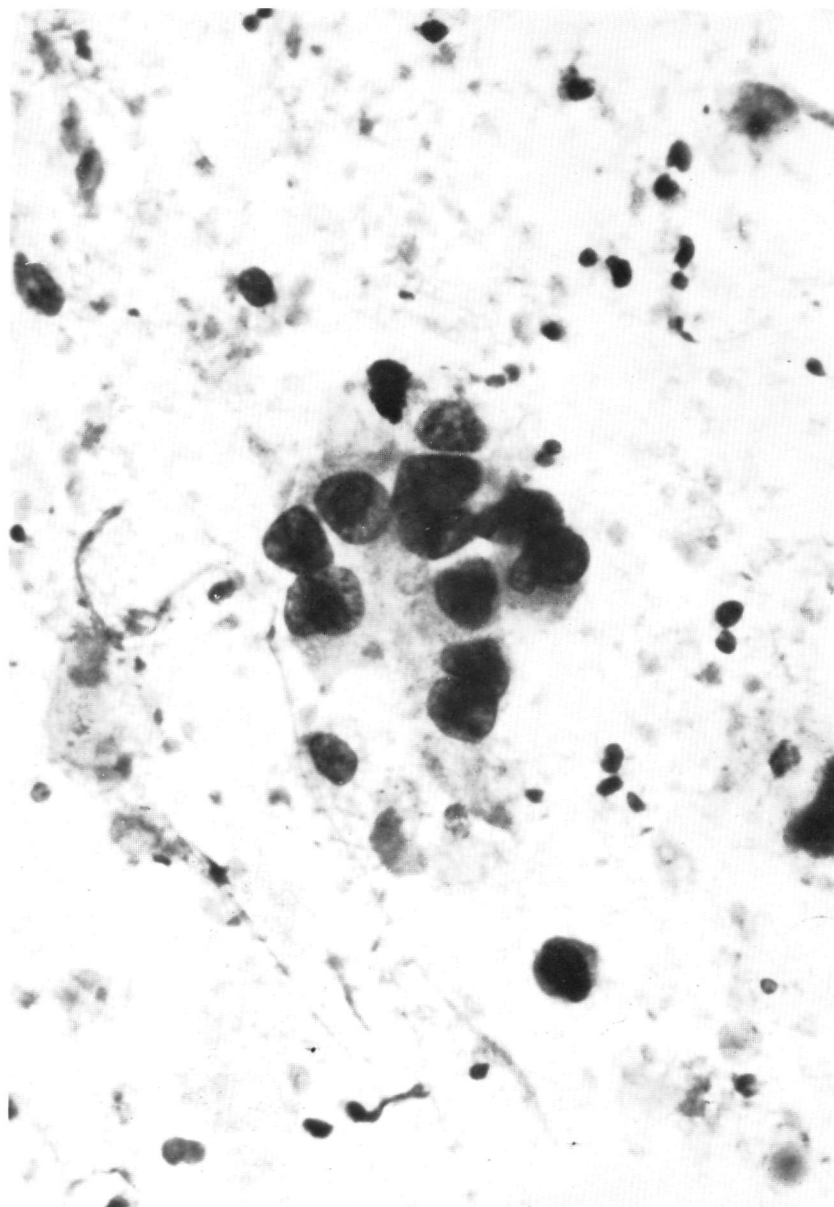
Grote kernen, brokkelige chromatine-structuur. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. 11)




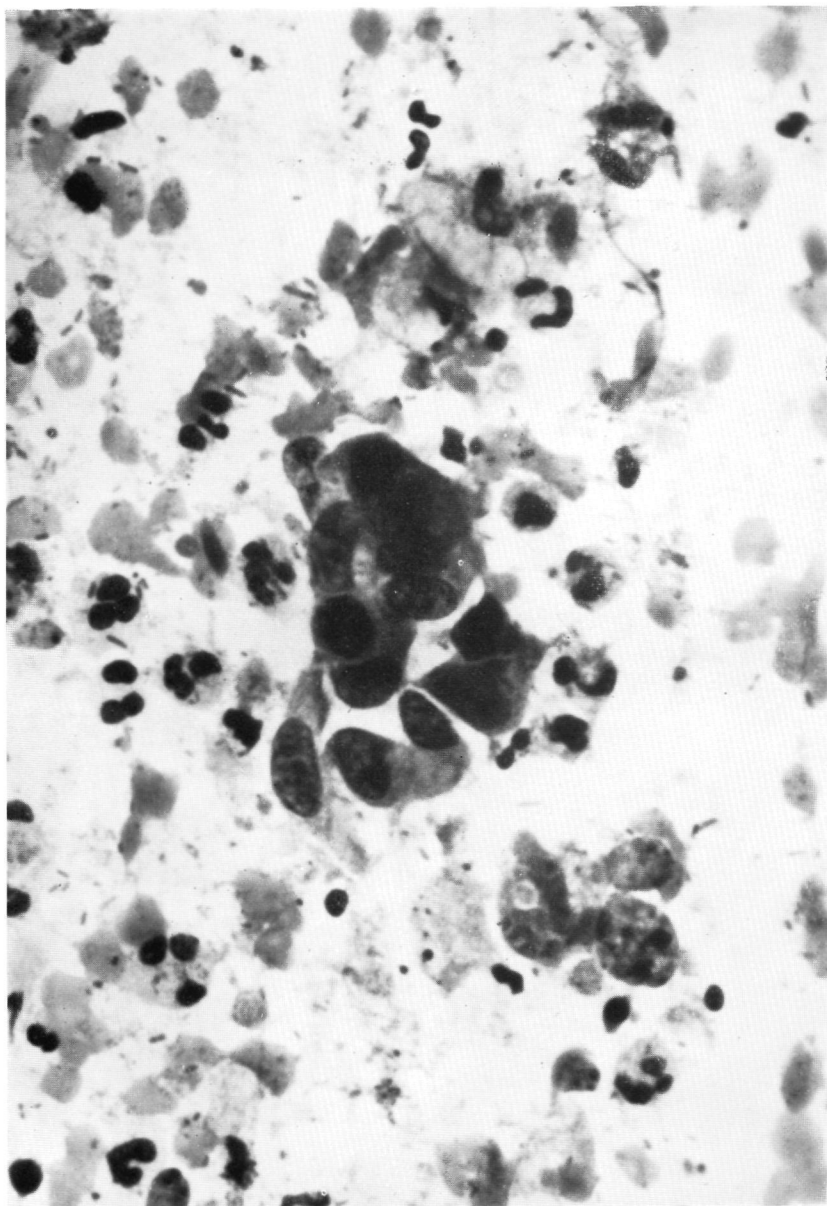
Cel met zeer grote hyperchromatische kern. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. 6)



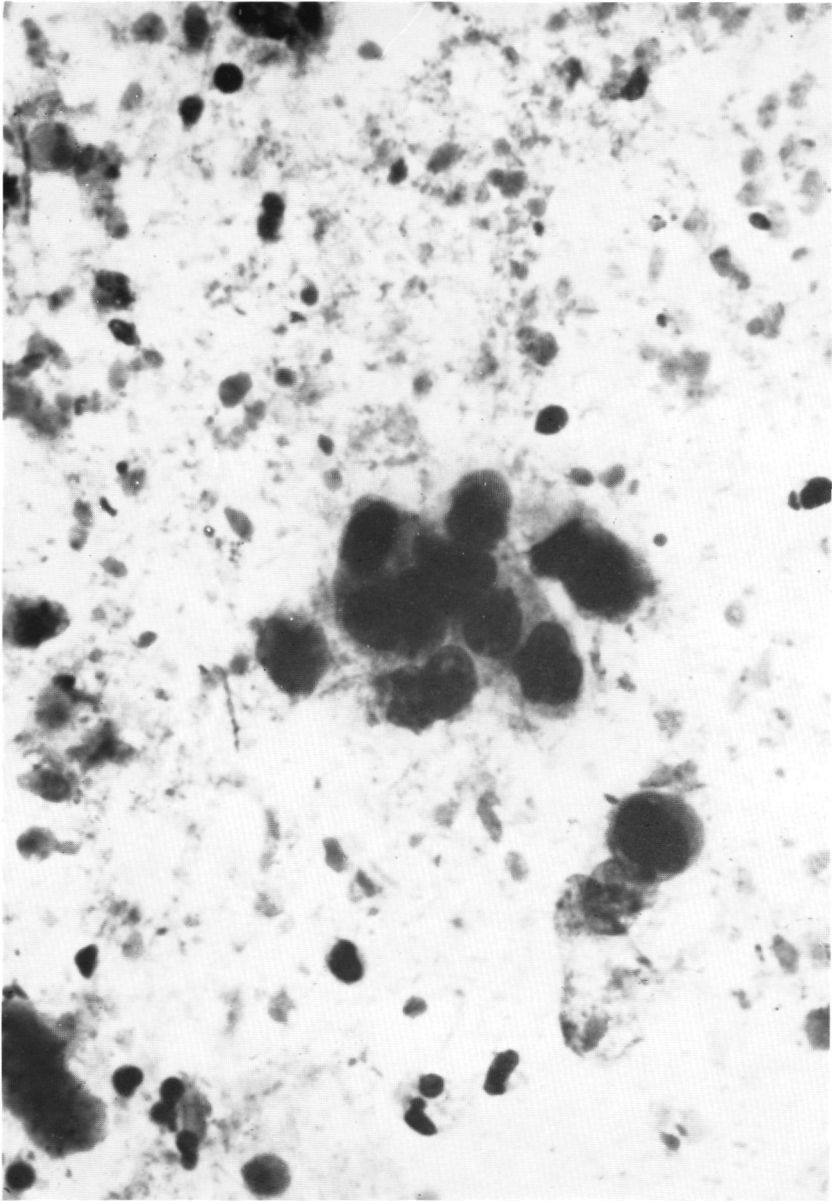
Polymorphie, verschil in grootte en apolaire rangschikking der celkernen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr.  27)



Polymorphie, hyperchromasie. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr.  20)



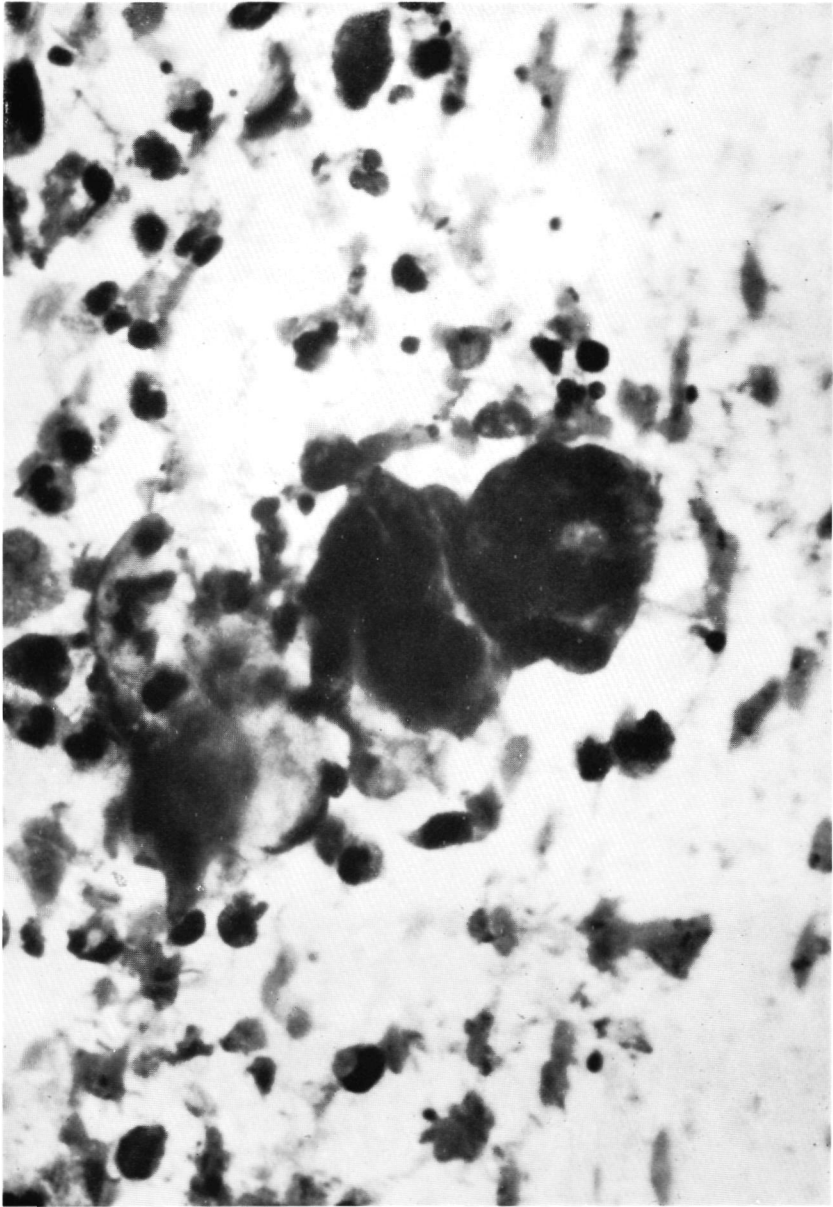
Groep van onderling in vorm, grootte en kleurbaarheid sterk verschillende apolair gerangschikte cellen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. ~~III~~ 15)



Samenklontering van sterk atypische cellen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr.  20)

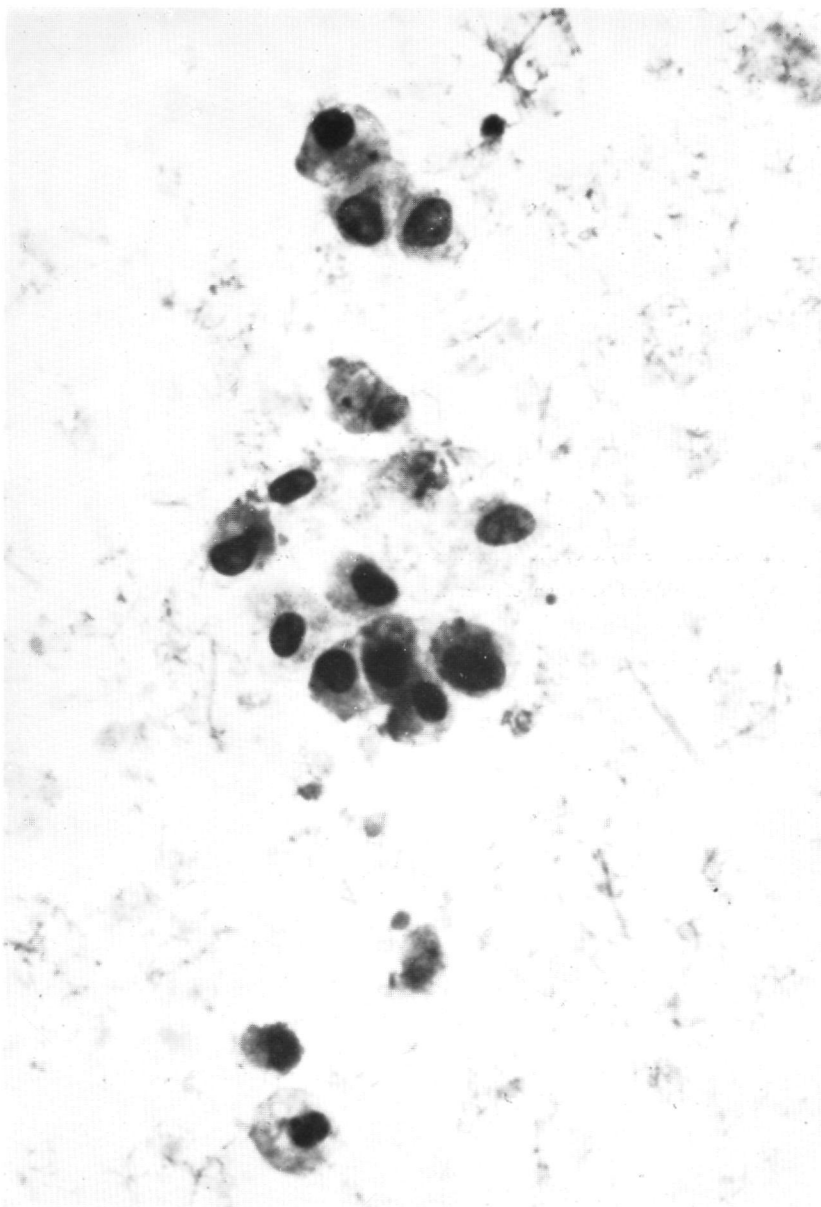


Groep van langgerekte, ovale of ronde cellen, waarvan enkele met opvallend duidelijke nucleoli. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. III 15)

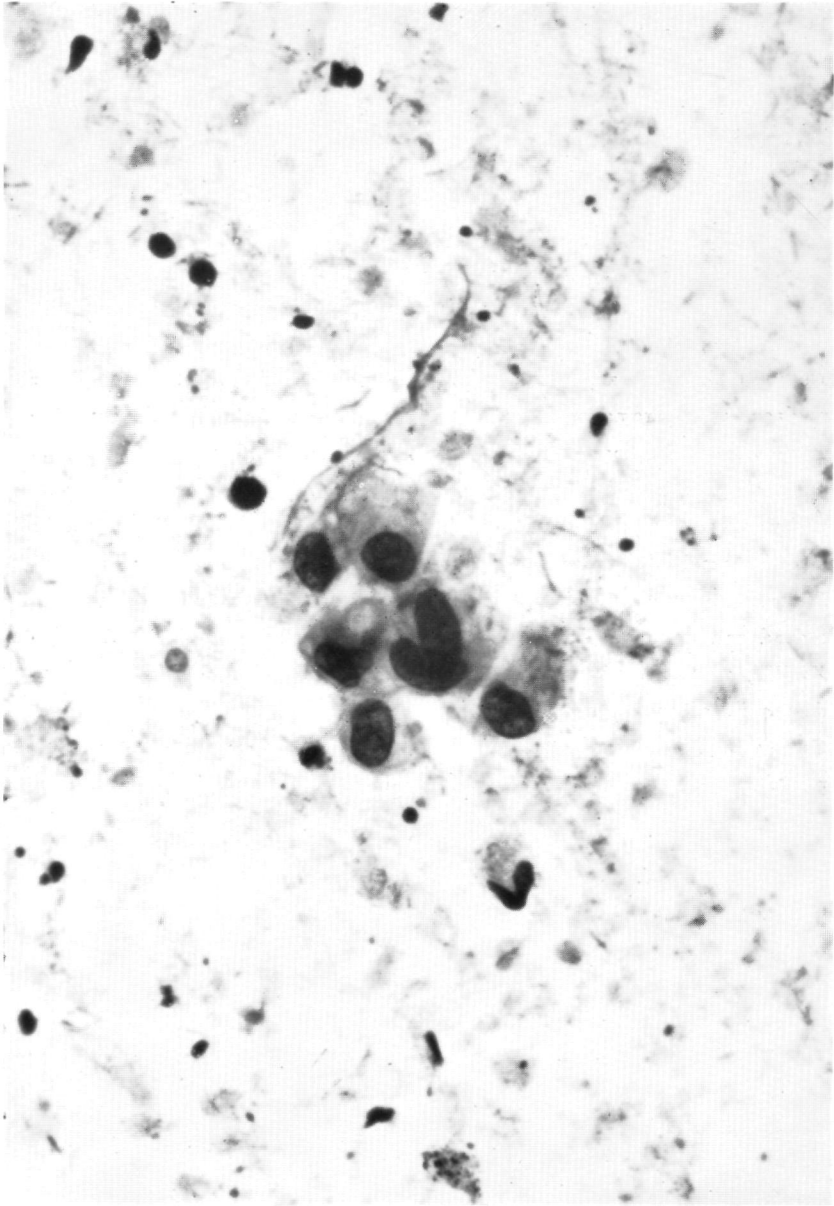


Sterke samenklontering van onderling zeer verschillende cellen. (vergr. 560 x 1,6; pat. nr. ~~15~~ 15)

Nu volgen de cytologische beelden, zoals die werden waargenomen bij patiënten lijdend aan een of verscheiden colonpoliepen.



Het cytologische beeld bij colon poliepen, zoals dat beschreven staat onder groep a (blz. 46) : samenklontering van licht atypische cellen, weinig bloed-elementen. (vergr. 560 x 1,6)

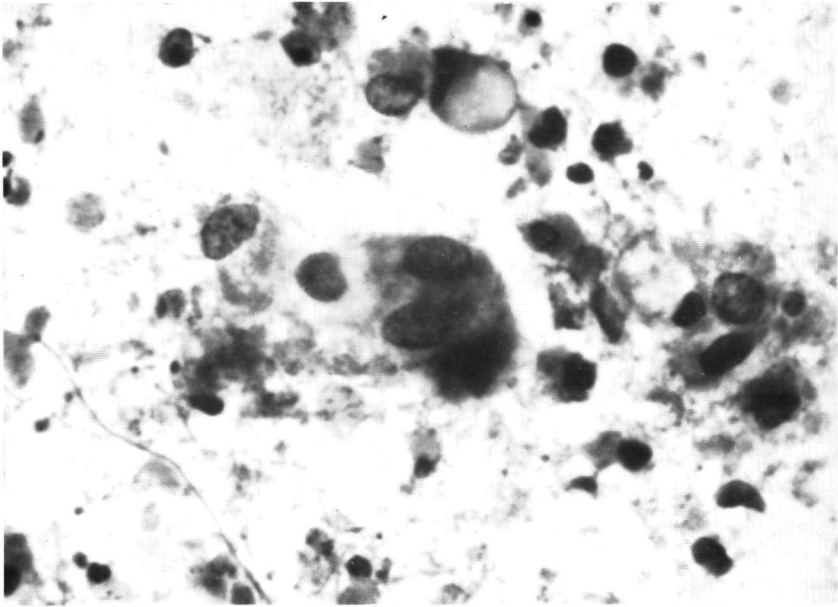


Het cytologisch beeld bij colon poliepen, zoals dat beschreven staat onder groep b (blz. 46). (vergr. 560 x 1,6)

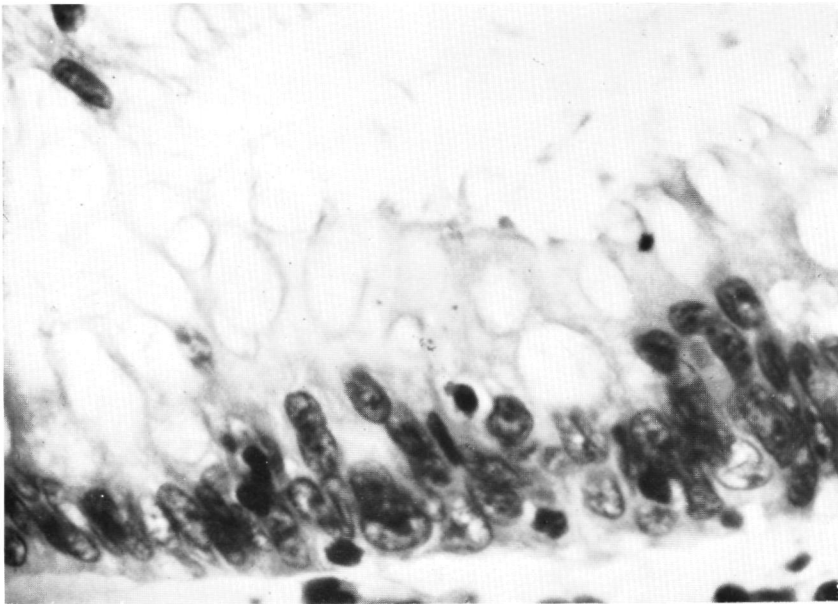
De volgende foto's zijn afkomstig van de gevallen, die wij ten onrechte als verdacht voor carcinoom beoordeelden. De gegevens over deze drie patiënten staan vermeld in hoofdstuk III. Het betreft hier twee patiënten lijdend aan colonpoliepen; het histologische beeld van deze verwijderde poliepen deed de patholoog-anatoom denken aan een „carcinoma in situ”; de derde patiënt leed aan een amoebe-dysenterie.

De suspecte gedeelten uit de cytologische preparaten van de twee patiënten lijdend aan colonpoliepen worden afgebeeld op de pagina's XXV, XXVI, en XXVII, waarbij ter vergelijking zijn opgenomen de histologische beelden van de verwijderde poliepen.

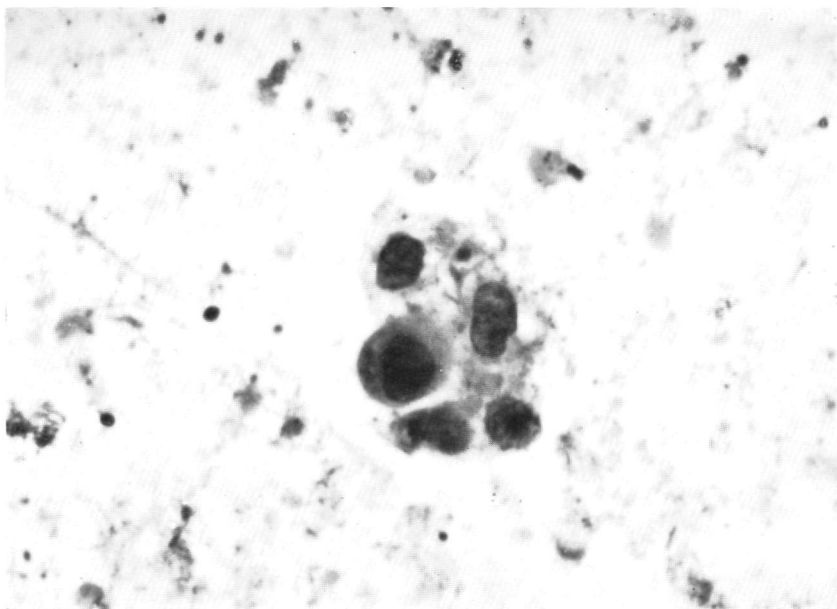
Op pag. XXVIII staan de suspecte gedeelten afgedrukt van de cytologische preparaten van de patiënte, die leed aan een amoebe-dysenterie.



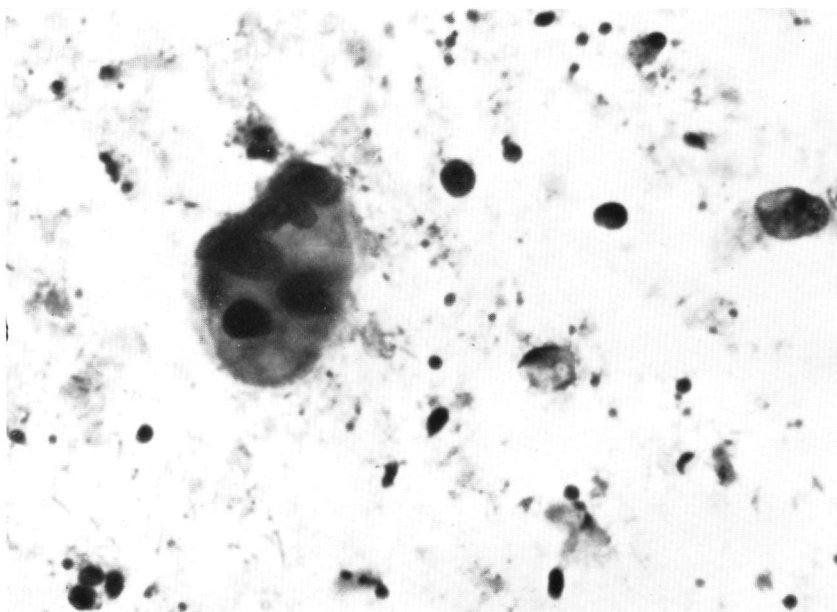
Atypie, polymorphie en onregelmatige rangschikking der kernen. (vergr. 560 x 1,6). Hieronder wordt de histologie van de bij deze patiënte verwijderde poliep afgebeeld in dezelfde vergroting.



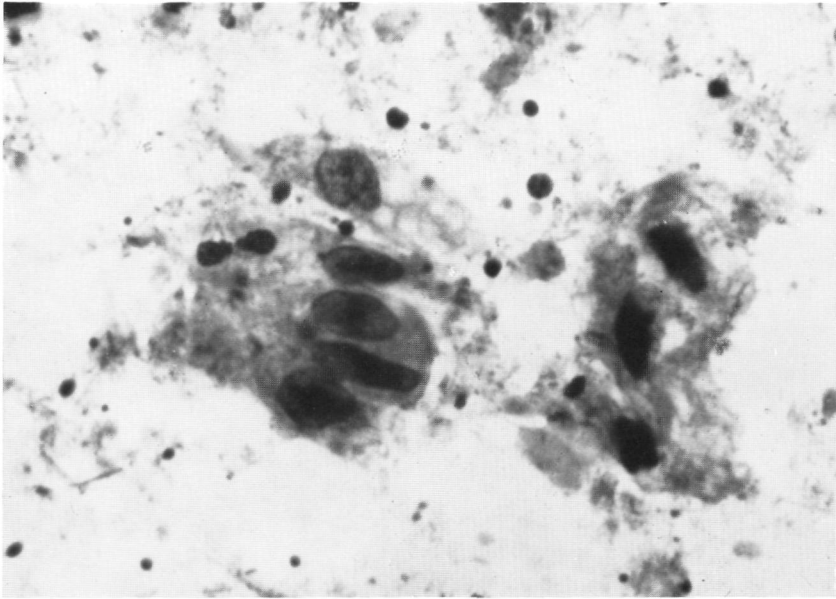
Het is duidelijk, dat er voor de cytologische onderzoeker moeilijkheden ontstaan, wanneer deze cellen losliggend of in groepen in de cytologische preparaten worden aangetroffen.



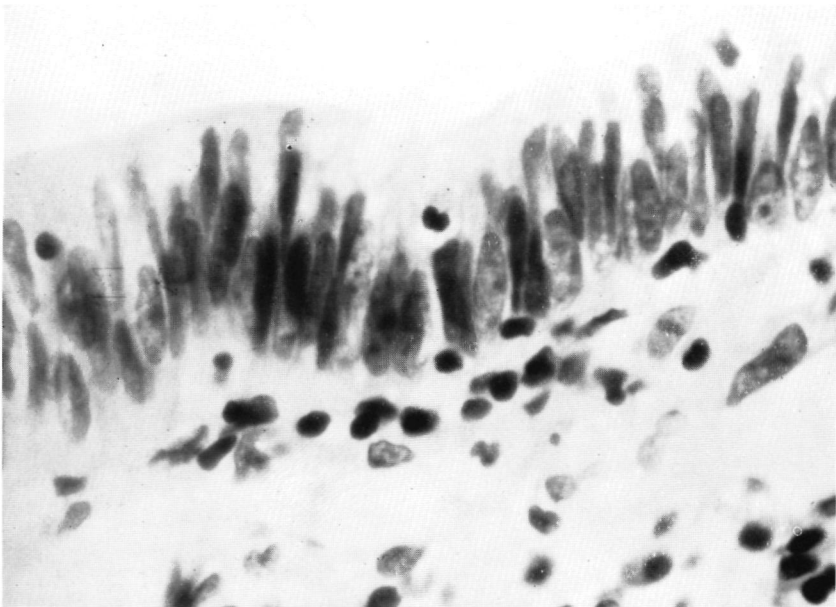
De cytologische preparaten op deze pagina en op de volgende werden verkregen door cytologisch- en histologisch onderzoek bij één patient, lijdend aan een polyposis coli.



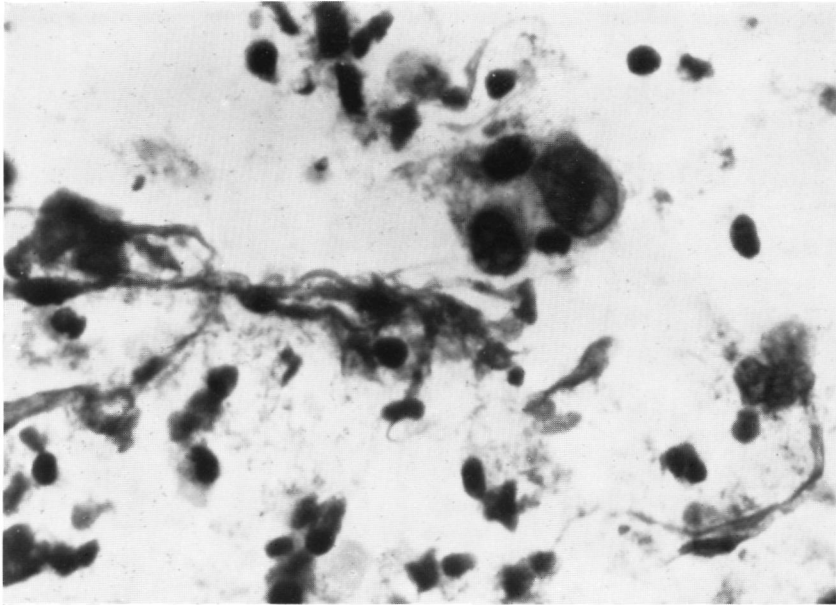
De cytologische preparaten werden ten onrechte als „waarschijnlijk positief” beoordeeld. (vergr. 560 x 1,6)



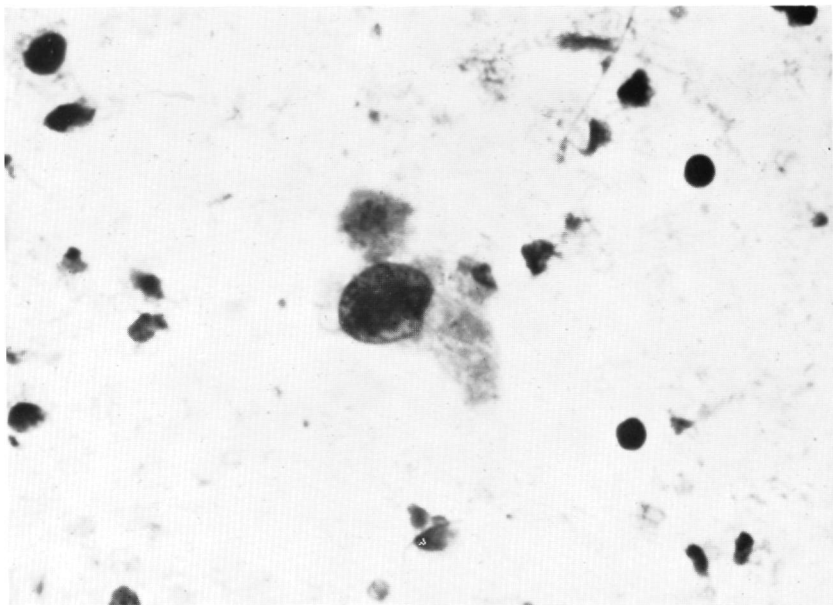
De klinische gegevens van deze patiënt staan vermeld in hoofdstuk III.



Ook bij deze patiënt deed het histologisch beeld de patholoog-anatoom denken aan en „carcinoma in situ”.



Op deze pagina staan de „suspecte” gedeelten afgebeeld uit de cytologische preparaten van een patiënte, die leed aan een amoëbe-dysenterie. Het eerste cytologische onderzoek werd ten onrechte als „verdacht” beoordeeld.



Waarschijnlijk is dit de kern van een plaveiselcel, die vermoedelijk door ontsteking atypie en polymorphie vertoont. (vergr. 560 x 1,6)

STELLINGEN

- I Ook bij het herkennen van carcinomen, gelocaliseerd in het colon, is de cytologie een waardevol hulpmiddel.
- II Bij „de orale diabetes-behandeling” verdient het advies van Bouchardat (1852) — „manger le moins possible” — nog steeds opvolging; overigens zal dan blijken, dat in een deel der gevallen de therapie spoedig gestaakt kan worden.
- III Bij verdenking op pericarditis van tuberculeuze oorsprong verrichte men in een vroeg stadium pericard-biopsie
(W. L. Proudfit en D. E. Fffler, J A.M A., 1956, 161, 188).
- IV De identificatie van de klierkoorts van Pfeiffer en de door Sprunt en Evans als mononucleosis infectiosa beschreven aandoening is onvoldoende gemotiveerd
(L. L. Klijn, Acad. Proefschrift, Leiden, 1958).
- V Bij de behandeling van een chronische myeloïede leucaemie met Myleran verdient het aanbeveling alle soorten van bloedcellen, in het bijzonder ook de thrombocyten, regelmatig te controleren, tot enige maanden na het staken van genoemde therapie.
(J. G. M. van Esser, Ned. Tijdschr. Geneesk. 1958, 102, 379).

- VI Wanneer bij laparotomie wegens een „acute buik” een totaal necrotisch pancreas gevonden wordt, overwegen een zo volledig mogelijke verwijdering van dit orgaan.
- VII De ileo-plastiek is een waardevolle aanwinst in de urologie.
(H. C. E. M. Houtappel, Ned. Tijdschr. Geneesk. 1958, 102, 609).
- VIII Patiënten met een zwangerschaps-toxicose, bij wie op het E.E.G. afwijkingen zijn waar te nemen, hebben een grotere kans op eclampsie dan patiënten met een normaal E.E.G.
(W. J. M. Hootsmans, J. A. J. van Prooije, Schw. Neurol. Gez., 79, Versammlung).
- IX De transperitoneale sectio caesarea verdient de voorkeur boven de extraperitoneale sectio, ook bij geïnfecteerde uterus-inhoud.
(A. W. Stokhuyzen, Ned. Tijdschr. Verlosk. en Gyn., 1952, 52, 489).
- X Indien gepigmenteerde tumoren van de conjunctiva groeieigingen gaan vertonen, verdient zeer ruime excisie de voorkeur boven bestraling.
(J. Francois, M. Rabaey, L. Evans, Ophthalm. 1958, 135, 1).
- XI Bij een facialisparalyse e frigore — Bell's Palsy —, welke na twee maanden geen tekenen van herstel vertoont, dient een decompressie van de nervus facialis in het verticale gedeelte verricht te worden.
(L. W. B. Jongkees, Neurology, 1957, 7, 697).
- XII De ouders van het „slecht etende kind” behoeven psychologische voorlichting.

RECEPTIE
NA AFLOOP VAN DE PROMOTIE
IN HET UNIVERSITEITSGEBOUW

